

101192

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. April 2001 (19.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/27081 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 209/34**,
401/12, 403/12, 405/12, A61K 31/404

Oetkerweg 23, A-2500 Baden (AT). **SPEVAK, Walter** [AT/AT]; Leoberndorferstrasse 36, A-2105 Oberrohrbach (AT). **HILBERG, Frank** [DE/AT]; Pilgramgasse 18/22, A-1050 Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/09867**

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Oktober 2000 (09.10.2000)

(74) **Anwalt: LAUDIEN, Dieter**; Boehringer Ingelheim GmbH, B Patente, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
199 49 208.5 13. Oktober 1999 (13.10.1999) **DE**
100 42 696.4 31. August 2000 (31.08.2000) **DE**

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG** [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): HECKEL, Armin** [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 71, 88400 Biberach (DE). **ROTH, Gerald, Jürgen** [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 Biberach (DE). **WALTER, Rainer** [DE/DE]; Probststrasse 3, 88400 Biberach (DE). **VAN MEEL, Jacobus** [NL/AT]; Weisses Kreuz Gasse 61, A-2340 Mödling (AT). **REDEMANN, Norbert** [DE/DE]; Köhlesrain 48, 88400 Biberach (DE). **TONTSCH-GRUNT, Ulrike** [AT/AT];

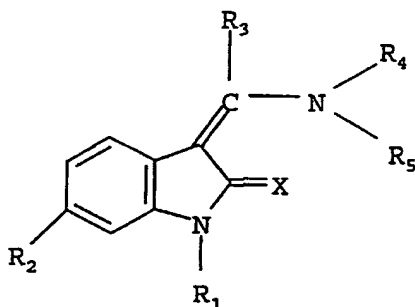
Veröffentlicht:

— *Mit internationalem Recherchenbericht.*
— *Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.*

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title: 6-POSITION SUBSTITUTED INDOLINE, PRODUCTION AND USE THEREOF AS A MEDICAMENT**

(54) **Bezeichnung: IN 6-STELLUNG SUBSTITUIERTE INDOLINONE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL**



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to a 6-substituted indoline of formula (I), wherein R₁ to R₅ and X are as defined in claim 1, isomers and salts of said compound, in particular physiologically compatible salts of said compound having pharmacologically important characteristics, in particular inhibiting action on different receptor-tyrosine kinases and cyclin/CDK complexes in addition to inhibiting the proliferation of endothelial cells and different tumor cells. The invention also relates to medicaments containing said compounds, the use of said compounds and a method for the production thereof.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft in 6-Stellung substituierte Indolinone der

allgemeinen Formel (I), in der R₁ bis R₅ und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche Wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf die Proliferation von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

WO 01/27081 A1

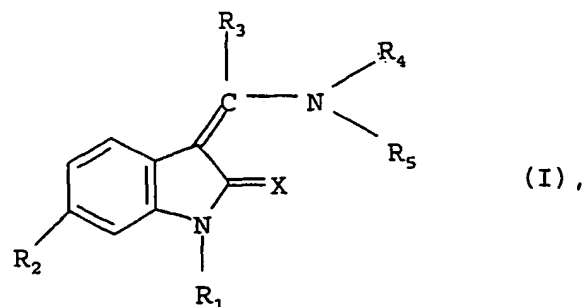
BEST AVAILABLE COPY



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

In 6-Stellung substituierte Indolinone, ihre Herstellung und
ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue in 6-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), sowie auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

Die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R_1 kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest wie eine C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- oder C_{2-4} -Alkanoylgruppe,

R_2 eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, eine C_{4-7} -Cycloalkoxy-carbonyl- oder eine Aryloxy-carbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C_{2-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder,

sofern R_4 keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C_{1-5} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C_{1-2} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Carboxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe,

durch eine Nitrogruppe,

durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- oder Amino- C_{1-3} -alkylgruppe,

durch eine C_{1-3} -Alkylcarbonylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-, C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylamino- C_{1-3} -alkyl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylsulfonylamino-Gruppe,

durch eine Cycloalkylamino-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Cycloalkylen-

iminosulfonyl- C_{1-3} -alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringgliedern, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

R_4 eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

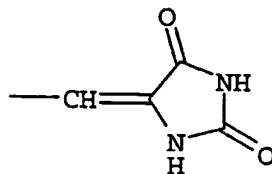
wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R_6 substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C_{1-5} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetylamino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C_{1-5} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

die Gruppe der Formel



in der die an ein Stickstoffatom gebundenen Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, eine C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkylenimino-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercapto-
gruppe,

eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 des 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

eine durch die Gruppe R₇ substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

R₇ eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH₂)₃-Gruppe durch eine -NH-CO-NH- oder -CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann oder eine -(CH₂)₄-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt

- 7 -

sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Aryl- oder Heteroarylgruppe,

eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, Di-(C₁₋₇-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

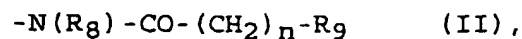
eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

eine Guanidinogruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine Gruppe der Formel



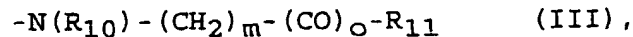
in der

R_8 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_9 eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-benzylamino- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R_{10} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 und

R_{11} eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-benzylamino-, C_{1-4} -Alkoxy- oder C_{1-3} -Alk-

oxy- $C_{1,3}$ -alkoxygruppe, eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe substituierte Di-($C_{1,4}$ -Alkyl)-amino- $C_{1,3}$ -alkylaminogruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N($C_{1,3}$ -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N($C_{1,3}$ -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine $C_{4,7}$ -Cycloalkylamino-, $C_{4,7}$ -Cycloalkyl- $C_{1,3}$ -alkylamino- oder $C_{4,7}$ -Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine $C_{5,7}$ -Cycloalkyl-, $C_{2,4}$ -Alkenyl- oder $C_{1,4}$ -Alkylgruppe substituiert sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Nitro-, $C_{1,3}$ -Alkyl-, $C_{1,3}$ -Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidino- gruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine $C_{1,3}$ -Alkyl-, $C_{5,7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy- $C_{1,3}$ -alkyl-, $C_{1,3}$ -Alkoxy- oder $C_{1,3}$ -Alkoxy- $C_{1,3}$ -alkylgruppe substituiert sein kann,

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy- $C_{1,3}$ -alkyl-, $C_{1,3}$ -Alkoxy-, $C_{1,3}$ -Alkoxy- $C_{1,3}$ -alkyl-, Carboxy-, $C_{1,4}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, $C_{1,3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di-($C_{1,3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl- $C_{1,3}$ -alkylamino- oder N-($C_{1,3}$ -Alkyl)-phenyl- $C_{1,3}$ -alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N($C_{1,3}$ -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl- $C_{1,3}$ -alkyl)-, -N($C_{1,3}$ -Alkyl-carbonyl)-, -N($C_{1,4}$ -Hydroxy-carbonyl)-, -N($C_{1,4}$ -Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl- $C_{1,3}$ -alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

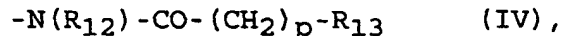
wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet,

oder R_6 eine $C_{1,4}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, $C_{1,3}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, $C_{1,3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di-($C_{1,3}$ -alkyl)-aminocarbonylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine N-($C_{1,3}$ -Alkyl)- $C_{2,4}$ -alkanoylaminogruppe, die im Alkylteil zusätzlich durch eine Carboxy- oder $C_{1,3}$ -Alkoxycarbonylgruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



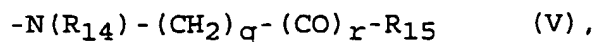
in der

R_{12} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkylgruppe oder eine terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-carbonyl-, C_{1-4} -Alkylamino-carbonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-carbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl-amino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkyl-sulfonylamino-, C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminosulfonyl-gruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

R_{13} die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R_1 annimmt, oder, sofern p eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet,

eine Gruppe der Formel



in der

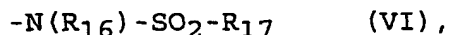
R_{14} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Heteroaryl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkyl-sulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

R₁₅ die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R₇ annimmt,

eine Gruppe der Formel



in der

R₁₆ ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe und

R₁₇ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

eine durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonylgruppe und eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylamino-Gruppe, in denen der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano- oder Carboxygruppe substituiert ist,

wobei alle in den unter R₆ genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte

Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylen-
oxygruppe ersetzt sein können,

und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls
durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine
Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Carboxy-, Aminocarbonyl-,
C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte
Phenyl- oder Naphthylgruppe und

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoff-
gerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte
monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei
Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch
eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte
Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phe-
nyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein
Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stick-
stoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phe-
nyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei
Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen
heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlen-
stoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die
Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlen-

stoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ancondensierten Phenylrings erfolgt,

zu verstehen ist,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratom ersetzt sein können,

die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

wobei zusätzlich das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom, beispielsweise einer Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe oder eines gesättigten N-Heterocyclus wie der Piperidinygruppe, jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann.

Unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-

C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-Gruppe, in der

R_e eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_g ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-Gruppe, in der R_e bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, zu verstehen, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R₁ und R₃ bis R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R₂ eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C₄₋₇-Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C₂₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, bedeutet,

- 16 -

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine zweite besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R₁ und R₃ bis R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R₂ eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R₄ keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminocarbonylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

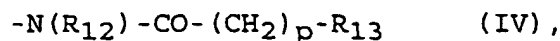
Eine dritte besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R₁ bis R₃ und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R₄ eine R₇-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylgruppe, in der

R₇ eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, Di-(C₁₋₇-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, darstellt,

oder eine durch die Gruppe der Formel



in der R₁₂, p und R₁₃ wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_1 und R_2 wie vorstehend erwähnt definiert sind und

X ein Sauerstoffatom,

R_2 eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, eine C_{5-7} -Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Phenoxy-carbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C_{2-3} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R_4 keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C_{1-5} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C_{1-2} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R_4 eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert

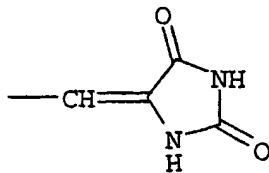
oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R₆ substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

die Gruppe der Formel



in der ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, eine Amino-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, Pyrrolidino-C₂₋₃-alkoxy-, Piperidino-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe,

eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonylgruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

- 19 -

wobei die Methylengruppe in Position 4 des 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine terminal durch die Gruppe R₇ substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

R₇ eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH₂)₃-Gruppe durch eine -NH-CO-NH- ersetzt sein kann oder eine -(CH₂)₄-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils

- 20 -

ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom
durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-,
Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-al-
kylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-
(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hy-
droxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-,
Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Dioxo-
lan-2-yl)-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

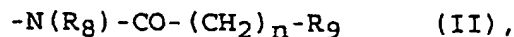
eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Al-
kylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-al-
kylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino-
oder
C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Al-
kyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe

eine Guanidinogruppe, in der ein Wasserstoffatom durch
eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Gruppe der Formel



in der

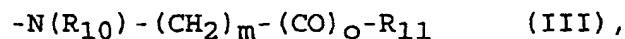
- 21 -

R_8 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_9 eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, Benzylamino- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R_{10} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und

R_{11} eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkoxy- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkoxygruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine C₄₋₇-Cycloalkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylamino-gruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 der Pyrrolidinogruppe durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoff-

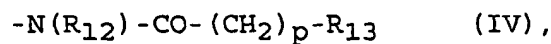
- 23 -

atom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet,

oder R_6 eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die terminal durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-gruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



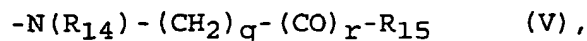
in der

R_{12} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkylgruppe und

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

R_{13} die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R_7 annimmt, oder, sofern p eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet,

eine Gruppe der Formel



in der

R_{14} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Heteroaryl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-

- 24 -

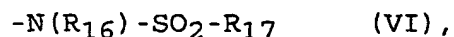
sulfonyl- Heteroarylsulfonyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

R₁₅ die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R₇ annimmt,

eine Gruppe der Formel



in der

R₁₆ ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe und

R₁₇ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

eine durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonylgruppe und eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

wobei alle in den unter R₆ genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der

- 25 -

Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können, und

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen,

wobei unter einer vorstehend genannten Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt sein kann und wobei die 5-gliedrigen, mindestens eine Iminogruppe enthaltenden Heteroarylgruppen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sind, zu verstehen ist,

ein in den vorstehend genannten Resten jeweils an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch einen in-vivo abspaltbaren Rest, insbesondere durch eine Acetyl- oder tert.Butoxycarbonylgruppe, ersetzt sein kann,

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Carboxygruppen ebenfalls jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein und beispielsweise in Form der tert.Butoxycarbonylgruppe vorliegen können,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, linear oder verzweigt sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R₁ und R₂ bis R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R₂ eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C₅₋₇-Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Phenoxycarbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl- Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C₂₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine zweite, besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R₁ und R₂ bis R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R₂ eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R₄ keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminocarbonylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

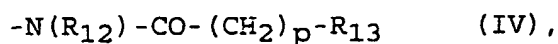
Eine dritte besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R₁ bis R₃ und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R₄ eine R₇-(n-C₁₋₄-Alkyl)-phenylgruppe, in der

R₇ eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

oder eine durch die Gruppe der Formel



in der R₁₂, p und R₁₃ wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom,

R₂ eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe oder eine Phenoxy-carbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-

carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C_{2-3} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R_4 keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C_{1-5} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C_{1-2} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R_3 eine C_{1-4} -Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein kann,

R_4 eine C_{5-6} -Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexylgruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

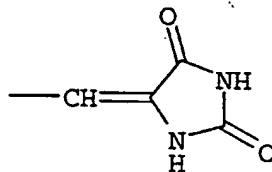
eine Phenylgruppe, eine durch C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Nitrogruppen disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

eine durch die Gruppe R_6 substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Amino- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, wobei R_6 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Nitro-, Amino- oder C_{5-6} -Cycloalkylgruppe,

eine über ein Kohlenstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein können oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt sein kann,

die Gruppe der Formel



eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-amino-carbonyl- oder C_{5-7} -Cycloalkyl-carbonylgruppe,

eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine unverzweigte, terminal durch die Gruppe R, substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe, wobei

R, eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe,

wobei in einer 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine $-(CH_2)_2$ -Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine $-(CH_2)_3$ -Gruppe durch eine -NH-CO-NH- ersetzt sein kann oder eine $-(CH_2)_4$ -Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe oder eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolylgruppe, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe,

eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe,

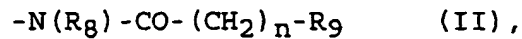
eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

eine Guanidinogruppe, in der ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Gruppe der Formel



in der

R_8 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_9 eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)- oder -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R_{10} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und

R_{11} eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkoxy- oder Methoxy- C_{1-3} -alkoxygruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)- oder -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, 2,6-Dimethyl-piperidino-, 3,5-Dimethyl-piperidino- oder Azepinogruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 3 der Pyrrolidinogruppe durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,

die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert oder

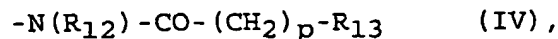
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Pyrrolidino-, Piperidino- oder Piperazinogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

bedeutet,

oder R₆ eine geradkettige C₁₋₃-Alkylgruppe, die terminal durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



in der

R₁₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

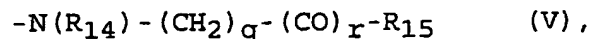
p eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_{11} , eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Benzylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-benzylamino-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkoxy- C_{1-3} -alkylamino-, Di-(2-methoxy-ethyl)-amino-, Di-(ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl)-amino- oder Aminocarbonyl-methyl-N-(methyl)-aminogruppe,

eine über ein Stickstoffatom gebundene, gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolylgruppe,

eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder eine in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Piperazingruppe oder, sofern n die Zahl 1 oder 2 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

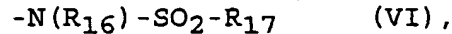
R_{14} , ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Furylcarbonyl-, Pyridinyl-carbonyl-, Furyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Pyridinyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

R_{15} eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino- oder N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-benzylaminogruppe bedeuten,

oder eine Gruppe der Formel



in der

R_{16} ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_{17} eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

wobei alle in den unter R_6 genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein können und

R_5 ein Wasserstoffatom darstellen,

wobei ein in den vorstehend genannten Resten jeweils an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine Acetyl- oder tert.Butoxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Carboxygruppen auch in Form der tert.Butoxycarbonyl-Precursorgruppe vorliegen können und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, linear oder verzweigt sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R₁, R₃ und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R₂ eine lineare oder verzweigte C₁₋₄-Alkoxycarbonylgruppe oder eine Phenoxycarbonylgruppe,

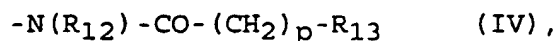
eine lineare oder verzweigte C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl- Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine lineare oder verzweigte C₂₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, und

R₄ eine R₇-(n-C₁₋₃-Alkyl)-phenylgruppe, in der

R₇ eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

oder eine durch die Gruppe der Formel



in der R₁₂, p und R₁₃ wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine zweite, besonders zu erwähnende Untergruppe von besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

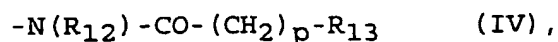
X, R₁, R₃ und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R₂ eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R₄ keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminocarbonylgruppe und

R₄ eine R₇-(n-C₁₋₃-Alkyl)-phenylgruppe, in der

R₇ eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

oder eine durch die Gruppe der Formel



in der R₁₂, p und R₁₃ wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 und R_5 jeweils ein Wasserstoffatom,

R_2 eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe,

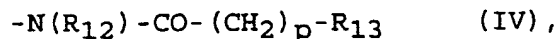
R_3 eine Phenylgruppe und

R_4 eine durch die Gruppe R_6 monosubstituierte Phenylgruppe, wobei

R_6 eine N-Methyl-imidazol-2-yl-gruppe,

eine unverzweigte C_{1-3} -Alkylgruppe, die terminal durch eine C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Piperidino- oder 2,6-Dimethyl-piperidinogruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



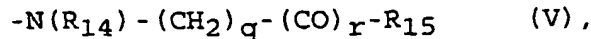
in der

R_{12} eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

p eine der Zahlen 1 oder 2 und

R_{13} eine Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe,

oder eine Gruppe der Formel



in der

R_{14} eine C_{1-3} -Alkyl-carbonyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und

R₁₅ eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe bedeuten,

darstellen,

wobei die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen gesättigten Alkylteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, linear oder verzweigt sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

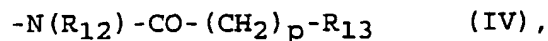
Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von ganz besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R₁, R₃ und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R₂ eine Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe und

R₄ eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylphenylgruppe oder

eine durch die Gruppe der Formel



in der R₁₂, p und R₁₃ wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind insbesondere zu nennen:

(a) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

(b) 3-Z-[(1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon,

(c) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(d) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

(e) 3-Z-[1-(4-((2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

(f) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

(g) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon ,

(h) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

(i) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(j) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(k) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

- (l) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (m) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (n) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (o) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (p) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (q) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (r) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und
- (s) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

Als weitere Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen zu nennen, in denen

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest wie eine C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C₃₋₇-Cycloalkoxy-carbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylgruppe, eine Aminocarbonyl- oder C₁₋₂-Alkylaminocarbonylgruppe oder, sofern R₄ keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

durch eine Nitrogruppe,

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Amino-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylsulfonylaminogruppe,

durch eine Cycloalkylamino-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Cycloalkyleniminosulfonyl- C_{1-3} -alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringgliedern, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

R_4 eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R_6 substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C_{1-5} -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, wobei

R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine Cyano-, Nitro-, C_{1-5} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte C_{1-3} -Alkoxygruppe, eine C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-, Amino- C_{2-3} -alkoxy-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{2-3} -alkoxy-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino-

C_{2,3}-alkoxy-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenyl-C_{1,3}-alkylamino-C_{2,3}-alkoxy-, C_{5,7}-Cycloalkylenimino-C_{2,3}-alkoxy- oder C_{1,3}-Alkylmercapto-gruppe,

eine Carboxy-, C_{1,4}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1,3}-Alkyl-amino-carbonyl-, N-(C_{1,5}-Alkyl)-C_{1,3}-alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C_{1,3}-alkylamino-carbonyl-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenyl-C_{1,3}-alkylamino-carbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe,

eine C_{1,3}-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C_{1,5}-Alkyl)-C_{1,3}-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder C_{1,3}-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-piperazino- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C_{1,3}-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C_{1,3}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1,3}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1,3}-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C_{1,3}-alkylamino- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenyl-C_{1,3}-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1,3}-Alkyl)-, -N(Phenyl)-,

-N(C_{1,3}-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

eine C_{1,4}-Alkylgruppe, die

durch eine Hydroxy- oder C_{1,3}-Alkoxygruppe,

durch eine Amino-, C_{1,7}-Alkylamino-, Di-(C_{1,7}-Alkyl)-amino-, Di-N-(C_{1,3}-Alkyl)-amino-C_{2,3}-alkylamino-, Tri-N,N,N'-(C_{1,3}-Alkyl)-amino-C_{2,3}-alkylamino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C_{1,3}-alkyl-amino-, Phenyl-C_{1,3}-alkylamino-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenyl-C_{1,3}-alkylamino- oder Di-(phenyl-C_{1,3}-alkyl)-aminogruppe,

durch eine C_{1,3}-Alkylcarbonylamino-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-C_{1,3}-alkylcarbonylamino-, C_{1,3}-Alkoxycarbonyl-C_{1,3}-alkylamino- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-C_{1,3}-alkoxycarbonyl-C_{1,3}-alkylaminogruppe,

durch eine C_{4,7}-Cycloalkylamino-, C_{4,7}-Cycloalkyl-C_{1,3}-alkylamino- oder C_{4,7}-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C_{1,3}-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome teilweise oder ganz durch Fluor- atome ersetzt sind, durch eine C_{5,7}-Cycloalkyl-, C_{2,4}-Alkenyl- oder C_{1,4}-Alkylgruppe substituiert sein können,

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Nitro-, C_{1,3}-Alkyl-, C_{1,3}-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imida-

zolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidino-
gruppe kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine
C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt
sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder
7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hy-
droxy-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-,
Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-al-
kylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine
Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-,
-N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-
Gruppe ersetzt sein kann,

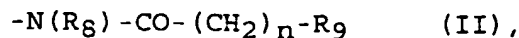
durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-
gruppe oder

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-
gruppe substituiert ist,

eine Amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-,
Benzoylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-benzoylamino-Gruppe,

eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-Gruppe, die im Alkylteil
zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe
substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



in der

R_8 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_9 eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Phenylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-benzylamino- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R_{10} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o eine der Zahlen 0 oder 1 und

R_{11} eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Phenylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-benzylamino- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylen-

teil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, eine C₁₋₃-Alkoxygruppe oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylaminogruppe bedeuten,

oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylamino-Gruppe, in denen der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano- oder Carboxygruppe substituiert ist,

wobei alle in den unter R₆ genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können,

und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Hetero-

arylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält, und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, zu verstehen ist,

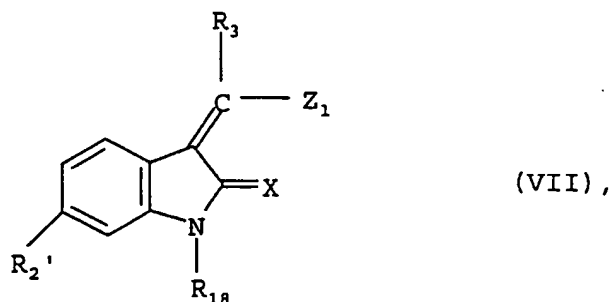
die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

deren Isomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X und R₃ wie eingangs erwähnt definiert sind,

R₂' die für R₂ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

R_{18} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R_2' und R_{18} auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R_2' und R_{18} die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und Z_1 ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_4 und R_5 wie eingangs erwähnt definiert sind, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und

als Festphase ein Harz wie ein 4-(2',4'-Dimethoxyphenylaminomethyl)-phenoxyharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über die Aminogruppe erfolgt, oder ein p-Benzyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt, in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine ver-

wendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Bedeutet Z_1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel VII ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

Bedeutet Z_1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel VII eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

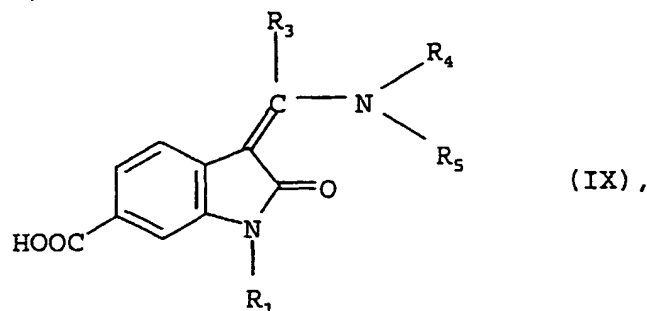
Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer organischen Base wie Ammoniak, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_2 mit Ausnahme der Carboxygruppe wie eingangs erwähnt definiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 und R_3 bis R_5 wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_{19} ein C_{1-6} -Alkanol, ein C_{4-7} -Cycloalkanol oder ein aromatischer Alkohol,

ein C_{1-6} -Alkanol, der im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

ein C_{2-6} -Alkanol, der im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Amino- oder Methylaminogruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Ethylaminogruppe oder eine Di-(C_{1-2} -Alkyl)-aminogruppe bedeutet.

Die Veresterung oder Amidierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofu-

ran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Umsetzung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methylmorpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch die Gruppe R, substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt, wobei

R, eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, Di-(C₁₋₇-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-amino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- ω -hydroxy- C_{2-3} -alkyl-amino-, Di-(ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, Di-(ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)- C_{1-3} -alkyl-aminogruppe,

eine C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl-amino- oder C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl-N-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe,

eine C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylamino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl-amino- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl-N-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe,

eine Gruppe der Formel



in der

R_{10} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o die Zahl 1 und

R_{11} eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-benzylamino-, C_{1-4} -Alkoxy- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkoxygruppe, eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Di-(C_{1-4} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylaminogruppe oder eine 4-bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4

einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₄₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein können,

oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidino-Gruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-al-

- 55 -

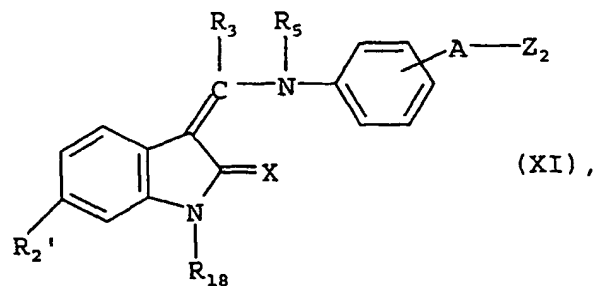
kyl)-aminocarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl- C_{1-3} -alkyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)-, -N(C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_3 , R_5 und X wie eingangs erwähnt definiert sind,
 R_2' die für R_2 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,
 R_{18} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R_2' und R_{18} auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bin-

dung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R_2' und R_{18} die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, A eine C_{1-4} -Alkylgruppe und Z_2 eine Austrittsgruppe, beispielsweise eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe wie die Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, oder Trifluormethansulfonyloxygruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_7 , die vorstehend für R , genannten Bedeutungen besitzt, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Toluol, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder deren Gemischen, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser als Cosolvens oder/und unter Zusatz einer inerten Hilfsbase, beispielsweise Natriumhydrogencarbonat, Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en, bei Temperaturen zwischen -50°C und $+100^\circ\text{C}$, vorzugsweise zwischen -10°C und $+50^\circ\text{C}$, durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase erfolgt wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkyleniminogruppe enthält, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, so kann diese mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkylaminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschließend mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschließend mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Acylierung oder Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise mit der entsprechenden freien Säure oder einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen

oder einer tertiären organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Die Umsetzung mit der freien Säure kann gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, erfolgen. Die Umsetzung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung kann gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin oder bei Verwendung eines Anhydrids bei Gegenwart der entsprechenden Säure bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, erfolgen.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

Die anschließende Oxidation des Schwefelatoms wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylenchlorid, Essigsäure, Essigsäure/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel

zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung einer entsprechenden Sulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid, Chloroform oder Dioxan bei -20 bis 80°C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Iodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend von einer entsprechenden Mercaptoverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure, Natriumperjodat oder Kaliumpermanganat in Essigsäure, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise mit einem anorganischen Cyanat oder einem entsprechenden Isocyanat oder Carbamoylchlorid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Guanidino-Verbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung mit einer die Amidinogruppe übertragenden Verbindung wie 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthallylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, ins-

besondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln VII bis XII sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder können nach den vorstehend und in den Beispielen beschriebenen

Verfahren erhalten werden. Beispielsweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel IX in der deutschen Patentanmeldung 198 24 922.5 beschrieben. Ferner sind die Verbindungen der allgemeinen XI aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_4 eine im Alkylteil durch eine Hydroxygruppe substituierte C_{1-4} -Alkyl-phenylgruppe darstellt, beispielsweise durch Umsetzung mit Alkyl- oder Arylsulfonylchloriden zugänglich.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, , PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin, auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurde nach folgendem Standardverfahren wie folgt geprüft:

Humane Nabelschnur Endothelzellen (HUVEC) wurden in IMDM (Gibco BRL), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FBS) (Sigma), 50 μ M β -Mercaptoethanol (Fluka), Standardantibiotika, 15 μ g/ml Endothelzellwachstumsfaktor (ECGS, Collaborative Biomedical Products) und 100 μ g/ml Heparin (Sigma) auf Gelatine-beschichteten Kulturflaschen (0.2 % Gelatine, Sigma) bei 37°C, 5 % CO₂ in wassergesättigter Atmosphäre kultiviert.

Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden die Zellen für 16 Stunden "gehungert", d.h. in Kulturmedium ohne Wachstumsfaktoren (ECGS + He-

parin) gehalten. Die Zellen wurden mittels Trypsin/EDTA von den Kulturflaschen abgelöst und einmal in serumhaltigem Medium gewaschen. Anschließend wurden $2,5 \times 10^3$ Zellen pro well ausgesät.

Die Proliferation der Zellen wurde mit 5 ng/ml VEGF₁₆₅ (vascular endothelial growth factor; H. Weich, GBF Braunschweig) und 10 µg/ml Heparin stimuliert. Pro Platte wurden jeweils 6 wells als Kontrollwert nicht stimuliert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100 % Dimethylsulfoxid gelöst und in verschiedenen Verdünnungen als Dreifachbestimmungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale Dimethylsulfoxid-Konzentration 0.3 % betrug.

Die Zellen wurden für 76 Stunden bei 37°C inkubiert, dann wurde für weitere 16 Stunden ³H-Thymidin (0.1 µ Ci/well, Amersham) zugegeben, um die DNA Synthese zu bestimmen. Anschließend wurden die radioaktiv markierten Zellen auf Filtermatten immobilisiert und die eingebaute Radioaktivität in einem β-counter bestimmt. Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Mittelwert der nicht-stimulierten Zellen vom Mittelwert der Faktor-stimulierten Zellen (in Anwesenheit oder Abwesenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen) subtrahiert.

Die relative Zellproliferation wurde in Prozent der Kontrolle (HUVEC ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50 % hemmt (IC₅₀), abgeleitet.

Beispielhaft werden die Testergebnisse der folgenden Verbindungen (a) bis (s) der allgemeinen Formel I angegeben:

(a) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

- 67 -

- (b) 3-Z-[(1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon,
- (c) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (d) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (e) 3-Z-[1-(4-((2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (f) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (g) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon ,
- (h) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (i) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (j) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (k) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (l) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (m) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(n) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(o) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(p) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(q) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(r) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und

(s) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

| Verbindung | IC ₅₀ [μM] |
|------------|-----------------------|
| (a) | 0.04 |
| (b) | 0.35 |
| (c) | 0.01 |
| (d) | 0.02 |
| (e) | 0.05 |
| (f) | 0.01 |
| (g) | 0.003 |
| (h) | 0.01 |
| (i) | 0.03 |
| (j) | 0.02 |
| (k) | 0.03 |
| (l) | 0.1 |

| | |
|-----|------|
| (m) | 0.02 |
| (n) | 0.02 |
| (o) | 0.01 |
| (p) | 0.02 |
| (q) | 0.02 |
| (r) | 0.01 |
| (s) | 0.04 |

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf die Proliferation von Zellen, insbesondere von Endothelzellen und von Tumorzellen, eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Krankheiten, in denen die Proliferation von Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, eine Rolle spielt.

So stellt beispielsweise die Proliferation von Endothelzellen und die damit verbundene Neovaskularisierung einen entscheidenden Schritt bei der Tumorprogression dar (Folkman J. et al., Nature 339, 58-61, (1989); Hanahan D. und Folkman J., Cell 86, 353-365, (1996)). Weiterhin ist die Proliferation von Endothelzellen auch bei Hämangiomen, bei der Metastasierung, der rheumatischen Arthritis, der Psoriasis und der okularen Neovaskularisierung von Bedeutung (Folkman J., Nature Med. 1, 27-31, (1995)). Der therapeutische Nutzen von Inhibitoren der Endothelzellproliferation wurde im Tiermodell beispielsweise von O'Reilly et al. und Parangi et al. gezeigt (O'Reilly M.S. et al., Cell 88, 277-285, (1997); Parangi S. et al., Proc Natl Acad Sci USA 93, 2002-2007, (1996)).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomeren, deren Stereoisomere oder deren physiologisch verträglichen Salze eignen sich somit beispielsweise zur Behandlung von Tumoren (z. B. Plattenepithelkarzinom, Astrozytom, Kaposi's Sarkom, Glioblastom, Lungenkrebs, Blasenkrebs, Hals- und Nackenkarzinom, Melanom, Ovarkarzinom, Prostatakarzinom, Brustkrebs, kleinzelliges Lungenkarzinom, Gliom, Colorektalkarzinom, urogenital Krebs und gastrointestinal Karzinom sowie hämatologischer Krebserkrankungen, wie multiples Myelom),

Psoriasis, Arthritis (z. B. rheumatoide Arthritis), Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen (z.B. diabetische Retinopathie), neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulonephritis), diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstossungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose), mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen (z.B. Stents), oder anderen Erkrankungen, bei denen Zellproliferation oder Angiogenese eine Rolle spielen.

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin, Taxol), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Kinase-Inhibitoren, Antikörpern, oder auch in Kombination mit Strahlentherapie etc. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-20 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchezucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure,

Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Injektionslösungen, Ampullen, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Verwendete Abkürzungen:

FMOC = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl

HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

TBTU = O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat

DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Festphasenbeispiel I

2.0 g Rink-Harz (MBHA-Harz, Firma Novabiochem) läßt man in 30 ml Dimethylformamid quellen. Anschließend gibt man 40 ml 30%iges Piperidin in Dimethylformamid zu und schüttelt 7 Minuten, um die FMOC-Schutzgruppe abzuspalten. Dann wird das Harz mehrmals mit Dimethylformamid gewaschen. Anschließend gibt man 0.4 g 2-Indolinon-6-carbonsäure (Herstellung analog Langenbeck et al., Justus Liebigs Ann. Chem. 499, 201-208 (1932)), 297 mg HOBt, 706 mg TBTU und 0.9 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 30 ml Dimethylformamid zu und schüttelt 1 Stunde. Dann wird die Lösung abgesaugt und das Harz fünfmal mit 30 ml Dimethylformamid und dreimal mit 30 ml Methylenchlorid gewaschen. Zum Trocknen wird Stickstoff durch das Harz geblasen.

Ausbeute: 1.9 g beladenes Harz

Festphasenbeispiel II

1.9 g des gemäß Beispiel I erhaltenen Harzes werden mit 6 ml Acetanhydrid und 6 ml Orthobenzoesäuretriethylester 3 Stunden bei 110°C gerührt. Danach läßt man abkühlen und wäscht das Harz mit Dimethylformamid und anschließend mit Methylenchlorid.

Ausbeute: 1.9 g feuchtes Harz

Analog Beispiel II werden folgende beladene Harze hergestellt:

(1) Mit 3-Z-(1-Ethoxy-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon belegtes Harz

Hergestellt durch Umsetzung des gemäß Beispiel I erhaltenen Harzes mit Orthoameisensäuretriethylester

(2) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-methyl-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon belegtes Harz

Hergestellt durch Umsetzung des gemäß Beispiel I erhaltenen Harzes mit Orthoessigsäuretrimethylester

(3) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-ethyl-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon belegtes Harz

Hergestellt durch Umsetzung des gemäß Beispiel I erhaltenen Harzes mit Orthopropionsäuretrimethylester

(4) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-propyl-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon belegtes Harz

Hergestellt durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und Orthobuttersäuretrimethylester

Beispiel IIIN-(4-Nitrophenyl)-N-methyl-methansulfonamid

3.0 g N-Methyl-4-nitroanilin werden in 20 ml Pyridin gelöst und 2.4 g Methansulfonsäurechlorid bei Raumtemperatur zuge-
tropft. Das Gemisch wird für 12 Stunden bei Raumtemperatur ge-

- 74 -

rührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch auf Wasser gegossen, der ausgefallenen Niederschlag abfiltriert und bei 50°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 4.0 g (87 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Essigester/Toluol = 7:3)

Schmelzpunkt: 107-108 °C

Beispiel IV

N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

38.9 g N-Methylsulfonyl-4-nitroanilin werden in 2.0 l Aceton gelöst, 51.9 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 77.4 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid zugesetzt und das Gemisch insgesamt 4 Tage bei 50°C gerührt, wobei nach 12 Stunden weitere 25.9 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 49.8 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid in 500 ml Aceton und nach 36 Stunden weitere 26.0 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 50.0 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid in 100 ml Aceton zugesetzt werden. Nach dieser Zeit wird der Ansatz filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrührt, abgesaugt und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 25.3 g (49 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

C₁₁H₁₁N₃O₄S

ESI-Massenspektrum: m/z = 288 [M+H⁺]

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol

(2) N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

(3) N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

- 75 -

(4) 4-[N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol

(5) 4-[N-(3-Phthalimido-2-yl-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol

(6) 4-[N-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol

Beispiel V

N-(Dimethylaminocarbonyl-methyl)-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

7.0 g N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin, 2.5 g Dimethylaminhydrochlorid, 8.1 g TBTU und 3.9 g HOBT werden in 125 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 17.6 ml N-Ethyl-diisopropylamin zugegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 l Wasser verdünnt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Nach Waschen mit Wasser, Ethanol und Ether wird der Rückstand bei 70°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5.3 g (69 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₁H₁₅N₃O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 300 [M-H⁺]

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(N-Dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-(N-Carboxymethyl-amino)-nitrobenzol und Dimethylaminhydrochlorid

(2) 4-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-nitrobenzol
Hergestellt aus N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin und Methylaminhydrochlorid

- 76 -

(3) 4-[(N-(Methylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-[(N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol und Methylaminhydrochlorid

(4) 4-[(N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-[(N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol und Dimethylaminhydrochlorid

Beispiel VI

4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-nitrobenzol

3.6 g 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol (nach Gabbay et al., J. Am. Chem. Soc. 91, 5136 (1969)) werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und 5.0 ml Triethylamin zugegeben. Zu dieser Mischung werden langsam 1.3 ml Acetylchlorid bei Raumtemperatur zugetropft und das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden nochmals 5.0 ml Triethylamin und 1.3 ml Acetylchlorid zugegeben und weitere 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und die organische Phase zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.0 g (45 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

$C_{12}H_{17}N_3O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 252$ $[M+H]^+$

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(3-Dimethylamino-propylamino)-nitrobenzol (nach Gabbay et al., J. Am. Chem. Soc. 91, 5136 (1969)) und Acetylchlorid

- 77 -

(2) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Propionylchlorid

(3) 4-[N-Acetyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-[N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-nitrobenzol und Acetylchlorid

(4) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Butyrylchlorid

(5) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Isobutyrylchlorid

(6) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Benzoylchlorid

(7) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-1,3-dinitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethyl-amino)-1,3-dinitrobenzol und Acetylchlorid

(8) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-carbonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Furan-2-carbonylchlorid

(9) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxy-benzoyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und 2-Methoxy-benzoylchlorid

(10) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Nicotinsäurechlorid

(11) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Phenylacetyl-chlorid

(12) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-3-brom-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-amino]-3-brom-nitrobenzol und Acetylchlorid

(13) N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus 4-Methylamino-nitrobenzol und Acrylsäurechlorid

(14) N-Acryloyl-N-isopropyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus 4-Isopropylamino-nitrobenzol und Acrylsäurechlorid

(15) N-Acryloyl-N-benzyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus 4-Benzylamino-nitrobenzol und Acrylsäurechlorid

(16) N-Bromacetyl-N-methyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus 4-Methylamino-nitrobenzol und Bromacetylchlorid

(17) N-Bromacetyl-N-isopropyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus 4-Isopropylamino-nitrobenzol und Bromacetylchlorid

(18) N-Bromacetyl-N-benzyl-4-nitro-anilin
Hergestellt aus 4-Benzylamino-nitrobenzol und
Bromacetylchlorid

Beispiel VII

N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-4-nitro-anilin

1.8 g Dimethylaminhydrochlorid und 5.5 g Kaliumcarbonat werden in 80 ml Aceton vorgelegt und 4.2 g N-Bromacetyl-N-methyl-4-nitroanilin in drei Portionen bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wird für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigester gelöst, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und schließlich einrotiert.

Ausbeute: 2.8 g (79 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 7:3)

Schmelzpunkt: 121-122°C

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen hergestellt:

- (1) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-4-nitroanilin
- (2) N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-4-nitroanilin
- (3) N-[(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (4) N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-4-nitroanilin
- (5) N-[(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (6) N-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin

- (7) N-[Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (8) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-isopropyl-4-nitro-anilin
- (9) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-4-nitro-anilin
- (10) N-[(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-isopropyl-4-nitro-anilin
- (11) N-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-benzyl-4-nitro-anilin
- (12) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-benzyl-4-nitro-anilin
- (13) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-benzyl-4-nitro-anilin
- (14) N-[Di-(2-hydroxyethyl)-amino-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (15) N-[(N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (16) N-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (17) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (18) N-[(Imidazol-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (19) N-[(Phthalimido-2-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin

Beispiel VIII

N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-benzyl-4-nitro-anilin
0.5 g Dimethylaminhydrochlorid, 1.1 ml Triethylamin und 1.2 g N-Acryloyl-N-benzyl-4-nitro-anilin werden in 50 ml Methanol gelöst und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch eingeengt. Der Rückstand wird über eine Aluminiumoxidsäule (Aktivität 2-3) mit Methylenchlorid/Ethanol 50:1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 1.4 g (98 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.8 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

Schmelzpunkt: 73°C

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-isopropyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-isopropyl-4-nitro-anilin und Dimethylaminhydrochlorid

(2) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin und Dimethylaminhydrochlorid

(3) N-[(2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin und N-tert.Butoxycarbonyl-piperazin

(4) N-[(2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin und Piperidin

(5) N-[(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin und N-Benzyl-N-methyl-amin

Beispiel IX

4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-nitrobenzol

31.5 g 4-Chlor-1-nitrobenzol und 44.4 ml 1-Methylpiperazin werden zusammengegeben und 18 Stunden bei 90°C gerührt. Anschließend wird die Lösung auf Eiswasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol/Wasser 1:1 umkristallisiert. Der Rückstand wird im Vakuum bei 75°C getrocknet.

Ausbeute: 44.0 g (99 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Schmelzpunkt: 108-112°C

Analog Beispiel IX werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-4-nitroanilin

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und 1-Dimethylamino-2-methylamino-ethan

(2) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-4-nitroanilin

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und 1-Dimethylamino-3-methylamino-propan

(3) 4-(N-Carboxymethyl-amino)-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und Glycin

(4) N-Cyclohexyl-p-phenylendiamin

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und Cyclohexylamin

(5) 6-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-phthalimido-2-yl-nitrobenzol

Hergestellt aus 2-Nitro-4-phthalimido-2-yl-fluorbenzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(6) 6-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-1,3-dinitrobenzol

Hergestellt aus 2,4-Dinitro-chlorbenzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(7) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-chlor-nitrobenzol

Hergestellt aus 2-Fluor-5-nitro-chlorbenzol, N-(2-Dimethyl-amino-ethyl)-methansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(8) 4-(2-Dimethylamino-ethyl-amino)-1,3-dinitrobenzol

Hergestellt aus 1-Chlor-2,4-dinitro-benzol und N,N-Dimethyl-ethylendiamin

(9) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(ethylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-ethansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(10) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(propylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-propansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(11) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(butylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-butansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(12) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(benzylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-C-phenylmethansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(13) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

- 84 -

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonamid und Natriumhydrid als Base

(14) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(isopropylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-isopropylsulfonamid und Natriumhydrid als Base

(15) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-amino]-3-brom-nitrobenzol

Hergestellt aus 2-Brom-1-fluor-4-nitro-benzol und N,N-Dimethyl-ethylendiamin

(16) 4-Isopropylamino-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und Isopropylamin

(17) 4-Benzylamino-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und Benzylamin

Beispiel X

4-(Imidazol-4-yl)-nitrobenzol

9.5 g 2-Phenylimidazol werden in 50 ml konzentrierter Schwefelsäure vorsichtig gelöst und zu dieser Lösung werden bei 0°C 5.8 g Ammoniumnitrat zugegeben. Nach weiteren 60 Minuten Rühren bei 0°C wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen, mit Ammoniakwasser angebast und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 8.0 g (64 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Essigester/Ethanol = 10:1)

C₉H₇N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 189 [M⁺]

Analog Beispiel X werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-(Imidazol-2-yl)-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(Imidazol-2-yl)-benzol

(2) 4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-Methyl-5-phenyl-imidazol (J. Heterocycl. Chem. 1983, 20, 1277-1281)

Beispiel XI

4-(2-(Imidazol-4-yl)-ethylen)-nitrobenzol

1.5 g 4-Nitrobenzaldehyd und 7.45 g (N-Trityl-imidazol-4-yl-methyl)-triphenylphosphoniumchlorid werden in 75 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu dieser Lösung werden bei Raumtemperatur 3.0 ml DBU zugetropft. Nach weiteren 120 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf Wasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Das Produkt wird in 25 ml 1N Salzsäure aufgenommen und für 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit wird mit Ammoniakwasser neutralisiert, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol 10:1 als Laufmittel aufgereinigt. Ausbeute: 1.0 g (47 % der Theorie), R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Essigester/Ethanol = 10:1) Schmelzpunkt: 185-188°C

Beispiel XII

4-(Piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

40.0 g 4-Nitrobenzylbromid werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst, 51.5 ml Triethylamin zugegeben und 18.3 ml Piperidin vorsichtig zugetropft. Nach Ende der exothermen Reaktion wird für weitere 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Schließlich wird die organische Phase eingeeengt.

Ausbeute: 36.3 g (89 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{12}H_{16}N_2O_2$

Massenspektrum: $m/z = 221$ [M^+]

Analog Beispiel XII werden folgende Verbindungen hergestellt:

- (1) 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-nitrobenzol
- (2) 3-(N,N-Dimethyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (3) 4-(N,N-Dimethyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (4) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-nitrobenzol
- (5) 4-(2-Diethylamino-ethyl)-nitrobenzol
- (6) 4-(Diethylamino-methyl)-nitrobenzol
- (7) 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (8) 4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (9) 4-[N-(n-Hexyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (10) 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol
- (11) 4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl]-nitrobenzol
- (12) 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (13) 4-[2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl-amino]-nitrobenzol
- (14) 4-[(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl]-nitrobenzol
- (15) 4-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (16) 4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- (17) 4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-nitrobenzol

- (18) 4-[(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (19) 4-[(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (20) 4-(Azetidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (21) 4-[(Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (22) 4-[N-(N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (23) 4-[(N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (24) 4-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (25) 4-[(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (26) 4-[(N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (27) 4-[(N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (28) 4-[(N-(Dioxolan-2-yl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (29) 4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

Beispiel XIII

4-[(N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
7.33 g 4-[(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol werden in 140 ml Ethanol gelöst, 34.0 ml 1N

Natronlauge zugegeben und das Gemisch eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird mit 34 ml 1N Salzsäure neutralisiert, das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die wäßrige Phase wird eingengt und der Rückstand aus Methylenchlorid umkristallisiert.

Ausbeute: 5.43 g (84 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 2:1)

$C_{10}H_{12}N_2O_4$

Massenspektrum: $m/z = 223$ [M^+]

Beispiel XIV

4-(N-Ethyl-aminomethyl)-nitrobenzol

6.0 g 4-Nitrobenzylbromid werden in 25 ml Ethanol gelöst, mit 25 ml 10%iger ethanolischer Ethylaminlösung versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird die Lösung einrotiert, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Schließlich wird die organische Phase eingengt.

Ausbeute: 2.3 g (46 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_9H_{12}N_2O_2$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 179$ [$M-H^-$]

Analog Beispiel XIV werden folgende Verbindungen hergestellt:

- (1) 4-[N-(4-Chlorbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (2) 4-(N-Cyclohexyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (3) 4-(N-Isopropyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (4) 4-(N-Propyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (5) 4-(N-Methyl-aminomethyl)-nitrobenzol

- (6) 4-(N-Butyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (7) 4-(N-Methoxycarbonylmethyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (8) 4-(N-Benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (9) 4-(Aminomethyl)-nitrobenzol
- (10) 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (11) 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol
- (12) 4-(Hexamethyleniminomethyl)-nitrobenzol
- (13) 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (14) 4-(4-Methoxy-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (15) 4-(4-Methyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (16) 4-(4-Ethyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (17) 4-(4-Isopropyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (18) 4-(4-Phenyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (19) 4-(4-Benzyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (20) 4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (21) 4-(N,N-Dipropyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (22) 4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (23) 4-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-nitrobenzol

- 90 -

- (24) 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-nitrobenzol
- (25) 4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-nitrobenzol
- (26) 4-(N-Ethyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (27) 4-(N-Propyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (28) 4-[N-Methyl-N-(4-chlorbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (29) 4-[N-Methyl-N-(4-brombenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (30) 4-[N-Methyl-N-(4-fluorbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (31) 4-[N-Methyl-N-(4-methylbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (32) 4-[N-Methyl-N-(3-chlorbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (33) 4-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (34) 4-[N-Methyl-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (35) 4-(N-2,2,2-Trifluorethyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (36) 4-[N-2,2,2-Trifluorethyl-N-(4-chlorbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (37) 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol
- (38) 4-(Azetidion-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (39) 4-(3,4-Dihydropyrrolidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (40) 4-(3,4-Dihydropiperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

- 91 -

- (41) 4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (42) 4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (43) 4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (44) 4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (45) 4-[N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl-N-methyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (46) 4-[N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-N-ethyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (47) 4-[N-(2,6-Dichlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (48) 4-[N-(4-Trifluormethylbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (49) 4-(N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (50) 4-(N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (51) 4-(N,N-Diisopropyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (52) 4-(N,N-Diisobutyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (53) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol
- (54) 4-(2,3-Dihydro-isoindol-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- (55) 4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol

- (56) 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- (57) 4-[N-(2-Hydroxyethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (58) 4-[N-(1-Ethyl-pentyl)-N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (59) 4-(Piperin-1-yl-methyl)-1,3-dinitrobenzol
- (60) 4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (61) 4-[N-(3,4-Dihydroxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (62) 4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (63) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (64) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (65) 4-[N-(4-Chlor-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (66) 4-[N-(4-Brom-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (67) 4-[N-(4-Fluor-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (68) 4-[N-(4-Methyl-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (69) 4-[N-(4-Nitro-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (70) 4-(N-Phenethyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol

- (71) 4-(N-Phenethyl-N-cyclohexyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (72) 4-[N-(2-(Pyridin-2-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (73) 4-[N-(2-(Pyridin-4-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (74) 4-[N-(Pyridin-4-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (75) 4-(N,N-Dibenzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (76) 4-[N-(4-Nitro-phenethyl)-N-propyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (77) 4-(N-Benzyl-N-(3-cyano-propyl)-aminomethyl)-nitrobenzol
- (78) 4-(N-Benzyl-N-allyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (79) 4-[N-Benzyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (80) 4-[N-(2-Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (81) 4-(7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol
- (82) 4-(7,8-Dichlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol
- (83) 4-(7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol
- (84) 4-(7-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol

- (85) 4-(7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol
- (86) 4-(6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- (87) 4-(6,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- (88) 4-(6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- (89) 4-(7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- (90) 4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- (91) 4-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- (92) 4-[(2,3,4,5-Tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl)-methyl]-nitrobenzol
- (93) 4-[(7-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl)-methyl]-nitrobenzol
- (94) 4-[(2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl)-methyl]-nitrobenzol
- (95) 4-[(5,6,7,8-Tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl)-methyl]-nitrobenzol

Beispiel XV4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol

6.0 g 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und 10.3 g meta-Chlorperbenzoesäure langsam zugegeben. Nach weiteren 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der erhaltene Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 6.2 g (91 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 1:1)

C₁₁H₁₄N₂O₄S

Massenspektrum: m/z = 270 [M⁺]

Analog Beispiel XV wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol

Beispiel XVI4-[N-(3-Amino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol

9.5 g 4-[N-(3-Phthalimido-2-yl-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol werden in 200 ml Ethanol gelöst, 11.5 ml Hydrazinhydrat zugegeben und das Gemisch 1.5 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand weitgehend eingeeengt, Wasser zugegeben und die Lösung mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1 aufgereinigt.

Ausbeute: 2.5 g (39 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₀H₁₅N₃O₄S

ESI-Massenspektrum: m/z = 272 [M-H⁻]

Analog Beispiel XVI wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 6-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-amino-nitrobenzol

Hergestellt aus 6-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-phthalimido-2-yl-nitrobenzol

Beispiel XVII

4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-nitrobenzol

7.5 g 4-(Imidazol-2-yl)-nitrobenzol werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 0°C 5.0 g Kalium-tert.butylat zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 2.6 ml Methyljodid zugetropft und das Gemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird der Rückstand auf Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 6.1 g (76 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Schmelzpunkt: 186-187°C

Analog Beispiel XVII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(Imidazol-2-yl)-nitrobenzol und Ethyljodid

(2) 4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(Imidazol-2-yl)-nitrobenzol und Benzylbromid

Beispiel XVIII

4-[(N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

5.0 g 4-Methylaminomethyl-nitrobenzol werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und 4.6 g 2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethylchlorid zugegeben. Nach sechs Stunden Rühren bei 100°C wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Essig-ester aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand über eine Aluminiumoxid-

Säule (Aktivität 2-3) mit Toluol/Ethylacetat 5:1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 2.3 g (29 % der Theorie)

R_f -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Toluol/Ethylacetat = 5:1)

$C_{13}H_{20}N_2O_4$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 267$ $[M-H^-]$

Beispiel XIX

4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

2.2 g 4-(Ethylaminomethyl)-nitrobenzol werden in 50 ml Essigester gelöst und mit 2.6 g Di-tert-butyl.dicarbonat (tert.Butoxycarbonyl-anhydrid) 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser gewaschen und eingengt.

Ausbeute: 3.4 g der Theorie

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

Schmelzpunkt: 85 °C

Analog Beispiel XIX werden folgende Verbindungen hergestellt:

- (1) 4-[N-(4-Chlorphenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (2) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (3) 4-(N-Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (4) 4-(N-Isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (5) 4-(N-Methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (6) 4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (7) 4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(8) 4-(N-Methoxycarbonylmethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(9) 4-(N-Benzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(10) 4-[N-(3-Trifluoracetyl-amino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-[N-(3-Amino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol und Trifluoressigsäureanhydrid

(11) 4-[(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methyl]-nitrobenzol

Beispiel XX

4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

37.0 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol werden in 300 ml Methanol gelöst, 8.0 g Raney-Nickel zugegeben und für 85 Minuten mit 3 bar Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

Ausbeute: 24.0 g (75 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₂H₁₉N₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 191 [M+H⁺]

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin

(2) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

(3) 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

(4) 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

- (5) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin
- (6) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-anilin
- (7) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino]-anilin
- (8) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino]-anilin
- (9) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino]-anilin
- (10) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino]-anilin
- (11) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino]-anilin
- (12) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (13) 4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (14) 4-[N-(4-Chlorphenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl]-anilin
- (15) 4-(N-Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (16) 4-(N-Isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (17) 4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (18) 4-(N-Methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (19) 4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (20) 4-(N-Methoxycarbonyl-methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (21) 4-(N-Benzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (22) 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

- (23) 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilin
- (24) 4-(Hexamethyleniminomethyl)-anilin
- (25) 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-methyl)-anilin
- (26) 4-(4-Methoxy-piperidin-1-yl-methyl)-anilin
- (27) 4-(4-Methyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin
- (28) 4-(4-Ethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin
- (29) 4-(4-Isopropyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin
- (30) 4-(4-Phenyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin
- (31) 4-(4-Benzyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin
- (32) 4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin
- (33) 4-(N,N-Dipropyl-aminomethyl)-anilin
- (34) 4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilin
- (35) 4-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-anilin
- (36) 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-anilin
- (37) 4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilin
- (38) 4-(N-Propyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin
- (39) 4-[N-(n-Hexyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (40) 4-[N-Methyl-N-(4-chlorbenzyl)-aminomethyl]-anilin

- (41) 4-[N-Methyl-N-(4-brombenzyl)-aminomethyl]-anilin
- (42) 4-[N-Methyl-N-(4-methylbenzyl)-aminomethyl]-anilin
- (43) 4-[N-Methyl-N-(4-fluorbenzyl)-aminomethyl]-anilin
- (44) 4-[N-Methyl-N-(3-chlorbenzyl)-aminomethyl]-anilin
- (45) 4-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-aminomethyl]-anilin
- (46) 4-[N-Methyl-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethyl]-anilin
- (47) 4-(N-2,2,2-Trifluorethyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin
- (48) 4-[N-2,2,2-Trifluorethyl-N-(4-chlorbenzyl)-aminomethyl]-anilin
- (49) 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin
- (50) 4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin
- (51) 4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin
- (52) 4-(Azetidion-1-yl-methyl)-anilin
- (53) 4-(3,4-Dihydropyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin
- (54) 4-(3,4-Dihydropiperidin-1-yl-methyl)-anilin
- (55) 4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin
- (56) 4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin
- (57) 4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilin
- (58) 4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

- (59) 4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (60) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-ethyl-aminomethyl]-anilin
- (61) 4-(N-Benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilin
- (62) 4-[N-(2,6-Dichlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (63) 4-[N-(4-Trifluormethylbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (64) 4-(N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl)-anilin
- (65) 4-(N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl)-anilin
- (66) 4-(Diethylamino-methyl)-anilin
- (67) 4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilin
- (68) 4-(N,N-Diisopropyl-aminomethyl)-anilin
- (69) 4-(N,N-Diisobutyl-aminomethyl)-anilin
- (70) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
- (71) 4-(2,3-Dihydro-isoindol-2-yl-methyl)-anilin
- (72) 4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin
- (73) 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin
- (74) 4-[N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-anilin
- (75) 4-[N-(1-Ethyl-pentyl)-N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminomethyl]-anilin

- (76) 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-3-nitro-anilin
- (77) 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-3-amino-anilin
- (78) 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin
- (79) 4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin
- (80) 4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin
- (81) 4-[N-(3,4-Dihydroxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (82) 4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (83) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (84) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (85) 4-[N-(4-Chlor-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (86) 4-[N-(4-Brom-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (87) 4-[N-(4-Fluor-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (88) 4-[N-(4-Methyl-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (89) 4-[N-(4-Nitro-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (90) 4-(N-Phenethyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin
- (91) 4-(N-Phenethyl-N-cyclohexyl-aminomethyl)-anilin

- (92) 4-[N-(2-(Pyridin-2-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (93) 4-[N-(2-(Pyridin-4-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (94) 4-[N-(Pyridin-4-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (95) 4-(N,N-Dibenzylaminomethyl)-anilin
- (96) 4-[N-(4-Nitro-benzyl)-N-propyl-aminomethyl]-anilin
- (97) 4-[N-Benzyl-N-(3-cyano-propyl)-aminomethyl]-anilin
- (98) 4-(N-Benzyl-N-allyl-aminomethyl)-anilin
- (99) 4-[N-Benzyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-aminomethyl]-anilin
- (100) 4-[(Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-methyl-aminomethyl]-anilin
- (101) 4-(7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
- (102) 4-(7,8-Dichlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
- (103) 4-(7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
- (104) 4-(7-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
- (105) 4-(7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin

- (106) 4-(6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin
- (107) 4-(6,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin
- (108) 4-(6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin
- (109) 4-(7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin
- (110) 4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin
- (111) 4-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin
- (112) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-methyl)-anilin
- (113) 4-(7-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-methyl)-anilin
- (114) 4-(2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-anilin
- (115) 4-(5,6,7,8-Tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-anilin
- (116) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilin
- (117) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-anilin
- (118) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino]-anilin

- (119) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (120) 4-[(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl)-amino]-anilin
- (121) N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-methansulfonamid
- (122) 4-(Imidazol-4-yl)-anilin
- (123) 4-(Tetrazol-5-yl)-anilin
- (124) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino]-anilin
- (125) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin
- (126) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin
- (127) 4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilin
- (128) N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (129) N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (130) 4-(Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden-methyl)-anilin
- (131) 4-(Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-methyl)-anilin
- (132) 4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin
- (133) N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (134) 4-[2-(Imidazol-4-yl)-ethyl]-anilin

- (135) 4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl]-anilin
- (136) 4-[N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilin
- (137) 4-[N-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilin
- (138) N-Cyclohexyl-p-phenylendiamin
- (139) 4-(Pyridin-4-yl-methyl)-anilin
- (140) 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilin
- (141) 4-Benzyl-anilin
- (142) N-(3-Trifluoracetyl-amino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (143) 4-Amino-phenylelessigsäure-tert.butylester
- (144) 4-(Imidazol-2-yl)-anilin
- (145) 4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilin
- (146) 4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-anilin
- (147) 4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-anilin
- (148) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-amino-anilin
- (149) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-chlor-anilin
- (150) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-3-amino-anilin

- (151) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-3-brom-anilin
- (152) 4-[2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl-amino]-anilin
- (153) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (154) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (155) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isopropylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (156) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (157) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (158) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-phenylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (159) 4-((3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl)-anilin
- (160) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-carbonyl)-amino]-anilin
- (161) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxy-benzoyl)-amino]-anilin
- (162) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-amino]-anilin
- (163) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino]-anilin

(164) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(165) N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(166) N-[(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(167) N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(168) 4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilin

(169) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-isopropyl-p-phenylendiamin

(170) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-benzyl-p-phenylendiamin

(171) N-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(172) N-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(173) N-[Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(174) N-[(2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(175) N-[(2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(176) N-[(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(177) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin

(178) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin

(179) N-[(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-isopropyl-p-phenylendiamin

(180) N-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-benzyl-p-phenylendiamin

(181) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-benzyl-p-phenylendiamin

(182) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-benzyl-p-phenylendiamin

(183) 4-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-anilin

(184) 4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-anilin

(185) 4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-anilin

(186) 4-[(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(187) 4-[(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(188) 4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilin

(189) 4-[(Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl]-anilin

- (190) 4-[(N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin
- (191) 4-[N-(N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (192) 4-[(N-(Methylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin
- (193) 4-[(N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin
- (194) 4-[(N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin
- (195) 4-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin
- (196) 4-[(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin
- (197) 4-[(N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin
- (198) 4-[(N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin
- (199) 4-[(N-(Dioxolan-2-yl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin
- (200) 4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-anilin
- (201) N-[Di-(2-hydroxyethyl)-amino-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin
- (202) N-[(N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin
- (203) N-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(204) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(205) N-[(Imidazol-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(206) N-[(Phthalimido-2-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

Beispiel XXI

4-(4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-methyl-amino)-anilin

1.1 g 4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl-methyl-amino)-anilin werden in 15 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Bei Raumtemperatur werden 175 mg Lithiumborhydrid zugegeben, 24 h gerührt, erneut 175 mg Lithiumborhydrid zugegeben und nach weiteren 7.5 Stunden 15 mL Wasser zugegeben und 10 Minuten gerührt. Man extrahiert dreimal mit je 15 mL Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 4:1:0.01 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 200 mg (27 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 4:1:0.01)

Schmelzpunkt: 157°C

Beispiel XXII

4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäuremethylester

54.3 g 3-Nitro-benzoesäuremethylester und 29.0 g Chloressigsäuremethylester werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und diese Lösung wird bei -10°C zu einer Lösung von 78.5 g Kaliumtert.-butylat in 500 ml Dimethylformamid zugetropft. Es wird für weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die

Lösung nach dieser Zeit auf 350 ml konzentrierte Salzsäure in 2 l Eiswasser gegossen. Die Lösung wird 0.5 Stunden gerührt, der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Produkt wird aus 150 ml Methanol umkristallisiert und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 48.3 g (51 % der Theorie), enthält ca. 20 % 6-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäuremethylester

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Schmelzpunkt: 65-73 °C

Analog Beispiel XXII wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäureethylester
Hergestellt aus 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäureethylester

Beispiel XXIII

2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

48.3 g 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäuremethylester werden in 800 ml konzentrierter Essigsäure gelöst, 5.0 g Palladium auf Kohlenstoff (10 prozentig) zugesetzt und die Lösung 2.5 Stunden bei Raumtemperatur und 50 psi hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml tert.-Butylmethylether aufgenommen, erneut filtriert und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 28.6 g (98 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Schmelzpunkt: 208-211 °C

Analog Beispiel XXIII wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester
Hergestellt aus 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäureethylester

Beispiel XXIV1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

15.0 g 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester, 49.6 ml Orthobenzoessäuretriethylester und 150 ml Acetanhydrid werden 4 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 16.9 g (61 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Petrolether/Methylenchlorid/Essigester = 5:4:1)

Schmelzpunkt: 98-100°C

C₂₂H₂₁NO₅

Analog Beispiel XXIV werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester, Orthobenzoessäuretriethylester und Acetanhydrid

(2) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester, Orthopropionsäuretriethylester und Acetanhydrid

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 13-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

300 mg gemäß Beispiel II erhaltenes Harz werden in 3 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 0.2 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin 22 Stunden bei 70°C geschüttelt. Anschließend wird abfiltriert und das Harz mehrmals mit Methylenchlorid, Methanol und Dimethylformamid gewaschen. Dann gibt man für 2 Stunden 1 ml methanolischen Ammoniak zu, um die Acetylgruppe zu entfernen. Anschließend gibt man nach weiterem Waschen 4 ml 10%ige Trifluoressigsäure in Methylenchlorid während 60 Minuten zu, trennt das Harz ab und engt die Lösung ein.

Ausbeute: 69 mg

R_F-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₈N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 452 (M⁺)

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-(1-Anilino-1-phenyl-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Anilin

C₂₂H₁₇N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 355 (M⁺)

(2) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Dimethylaminomethyl-anilin

C₂₅H₂₄N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 412 (M⁺)

(3) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

(17) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(N-Acetyl-aminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₅H₂₂N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 426 (M⁺)

(18) 3-Z-[1-(3,4-Dimethoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 3,4-Dimethoxy-anilin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₄H₂₁N₃O₄

Massenspektrum: m/z = 415 (M⁺)

(19) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Morpholin-4-yl-anilin

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₆H₂₄N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 440 (M⁺)

(20) 3-Z-[1-(4-Acetyl-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Acetyl-amino-anilin

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

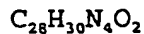
C₂₄H₂₀N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 412 (M⁺)

(21) 3-Z-[1-(4-Amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-anilin

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und
4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilin

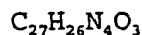


Massenspektrum: $m/z = 454$ (M^+)

(4) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und
4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

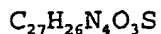


Massenspektrum: $m/z = 454$ (M^+)

(5) 3-Z-[1-(4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und
4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

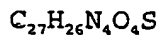


Massenspektrum: $m/z = 486$ (M^+)

(6) 3-Z-[1-(4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und
4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

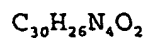


Massenspektrum: $m/z = 502$ (M^+)

(7) 3-Z-[1-(4-(Benzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und
4-[N-(Phenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl]-anilin

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



Massenspektrum: $m/z = 474$ (M^+)

(8) 3-Z-[1-(4-(Amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{23}H_{20}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 384$ (M^+)

(9) 3-Z-[1-(4-(2,6-Dimethylpiperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und

4-(2,6-Dimethylpiperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{30}H_{32}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 480$ (M^+)

(10) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und

4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{27}H_{26}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 438$ (M^+)

(11) 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und

3-Dimethylaminomethyl-anilin

R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{25}H_{24}N_4O_2$

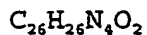
Massenspektrum: $m/z = 412$ (M^+)

(12) 3-Z-[1-(3-(N-Methyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und

3-(N-Methyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



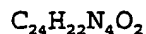
Massenspektrum: $m/z = 426$ (M^+)

(13) 3-Z-[1-(3-(Methylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und

4-(N-tert.butoxycarbonyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.06 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



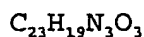
Massenspektrum: $m/z = 399$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

(14) 3-Z-[1-(3-Hydroxymethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und

3-Amino-benzylalkohol

R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



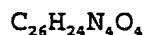
Massenspektrum: $m/z = 385$ (M^+)

(15) 3-Z-[1-(4-(Methoxycarbonylmethyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und

4-(N-Methoxycarbonylmethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



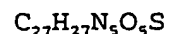
Massenspektrum: $m/z = 457$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

(16) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und

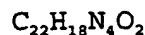
4-(N-Methylsulfonyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilin

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 533$ (M^+)

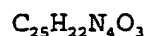
R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 370$ (M^+)

(22) 3-Z-[1-(4-N-Methyl-N-acetyl-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

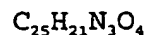
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilin



Massenspektrum: $m/z = 426$ (M^+)

(23) 3-Z-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäureethylester

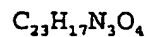


Massenspektrum: $m/z = 427$ (M^+)

(24) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäure

R_f -Wert: 0.11 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

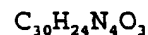


Massenspektrum: $m/z = 398$ ($M-H^+$)

(25) 3-Z-[1-(4-Benzylcarbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäure-benzylamid

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 488$ (M^+)

(26) 3-Z-[1-(Cyclohexyl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Cyclohexylamin

R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{22}H_{23}N_3O_2$

Massenspektrum: $m/z = 361$ (M^+)

(27) 3-Z-[1-(4-Amino-cyclohexyl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-cyclohexylamin

$C_{22}H_{24}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 376$ (M^+)

(28) 3-Z-[1-(N-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-1-methyl-piperidin

R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{22}H_{24}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 376$ (M^+)

(29) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{23}H_{26}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 390$ (M^+)

(30) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 3-Dimethylaminomethyl-anilin

R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{20}H_{22}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 351$ ($M+H^+$)

(31) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₆H₂₆N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 426 (M⁺)

(32) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-anilin

C₂₂H₂₇N₅O₄S

Massenspektrum: m/z = 458 (M+H⁺)

(33) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-Chlor-anilin

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₇H₁₄ClN₃O₂

Massenspektrum: m/z = 327/329 (M⁺)

(34) 3-Z-[1-(3-Chlor-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 3-Chlor-anilin

R_f-Wert: 0.11 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

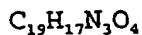
C₁₇H₁₄ClN₃O₂

Massenspektrum: m/z = 327/329 (M⁺)

(35) 3-Z-[1-(4-Methoxycarbonyl-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäuremethylester

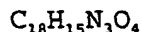
R_f-Wert: 0.11 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 351$ (M^+)

(36) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäure

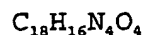


Massenspektrum: $m/z = 336$ ($\text{M}-\text{H}^+$)

(37) 3-Z-[1-(4-Methyl-3-nitro-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-Methyl-3-nitro-anilin

R_f -Wert: 0.82 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

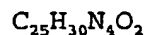


Massenspektrum: $m/z = 352$ (M^+)

(38) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

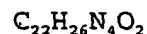


Massenspektrum: $m/z = 418$ (M^+)

(39) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 3-Dimethylaminomethyl-anilin

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



Massenspektrum: $m/z = 378$ (M^+)

(40) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin.

R_f-Wert: 0.81 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₈H₃₀N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 454 (M⁺)

(41) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₄H₃₁N₅O₄S

Massenspektrum: m/z = 486 (M+H⁺)

(42) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-Chlor-anilin

R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₉H₁₈ClN₃O₂

Massenspektrum: m/z = 355/357 (M⁺)

(43) 3-Z-[1-(3-Chlor-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 3-Chlor-anilin

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₉H₁₈ClN₃O₂

Massenspektrum: m/z = 355/357 (M⁺)

(44) 3-Z-[1-(4-Methoxycarbonyl-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäuremethylester

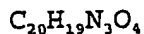
R_f-Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₁H₂₁N₃O₄

Massenspektrum: $m/z = 379$ (M^+)

(45) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäure

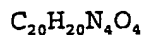


Massenspektrum: $m/z = 364$ ($M-H^+$)

(46) 3-Z-[1-(4-Methyl-3-nitro-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-Methyl-3-nitro-anilin

R_f -Wert: 0.86 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



Massenspektrum: $m/z = 380$ (M^+)

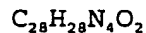
Beispiel 2

3-Z-[1-(3-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

2.0 g gemäß Beispiel II erhaltenem Harz werden analog Beispiel 1 mit 2.0 g 3-Aminobenzylalkohol in 20 ml Dimethylformamid 22 Stunden bei 70°C umgesetzt. Dann wird das Lösungsmittel abgesaugt und das Harz mit Dimethylformamid und Methylenchlorid mehrmals gewaschen. Anschließend werden 200 mg des feuchten beladenen Harzes in 2 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 0.2 ml Methansulfonsäurechlorid und 0.1 ml Triethylamin 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen lassen. Anschließend wird das Harz mehrmals mit Methylenchlorid gewaschen, in 2 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 0.2 ml Piperidin versetzt. Nach 1 Stunde wird das Harz mit Methylenchlorid und Dimethylformamid gewaschen und dann analog Beispiel 1 mit Trifluoressigsäure behandelt.

Ausbeute: 15 mg

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



Massenspektrum: $m/z = 452$ (M^+)

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(3-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Diethylamin

R_f -Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{27}H_{28}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 440$ (M^+)

(2) 3-Z-[1-(3-(Benzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Benzylamin

R_f -Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{30}H_{26}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 474$ (M^+)

(3) 3-Z-[1-(3-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und N-Methyl-benzylamin

R_f -Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{31}H_{28}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 488$ (M^+)

(4) 3-Z-[1-(3-(Butylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Butylamin

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{27}H_{28}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 440$ (M^+)

(5) 3-Z-[1-(3-(Aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Ammoniak

$C_{23}H_{20}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 385$ ($M+H^+$)

(6) 3-Z-[1-(3-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 1-Dimethylamino-3-methylaminopropan

R_f -Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{29}H_{33}N_5O_2$

Massenspektrum: $m/z = 484$ ($M+H^+$)

(7) 3-Z-[1-(3-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 1-Dimethylamino-2-methylaminoethan

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{28}H_{31}N_5O_2$

Massenspektrum: $m/z = 470$ ($M+H^+$)

Beispiel 3

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

1.5 g 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 1.1 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und 45 Minuten bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 5.0 ml Piperidin zugegeben und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand über eine Aluminiumoxid-Säule (Aktivität: 2-3) mit Methylenchlorid/Ethanol (100:3) als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 1.1 g (58% der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 100:3)

C₃₀H₃₁N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 481 [M⁺]

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Bromanilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 5:1)

C₂₄H₁₉BrN₂O₃

Massenspektrum: m/z = 462/464 [M⁺]

(2) 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 30:1)

C₂₇H₂₇N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 442 [M+H⁺]

(3) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.7 (Aluminiumoxid, Essigester/Ethanol = 20:1)

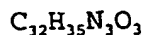
C₂₇H₂₇N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 442 [M+H⁺]

(4) 3-Z-[1-(4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

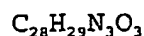


Massenspektrum: $m/z = 509$ [M^+]

(5) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

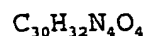


Massenspektrum: $m/z = 455$ [M^+]

(6) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilin

R_f -Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)



Massenspektrum: $m/z = 512$ [M^+]

(7) 3-Z-[1-(4-tert. Butyloxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-tert. Butyloxycarbonyl-anilin

R_f -Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40:1)

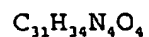


Massenspektrum: $m/z = 484$ [M^+]

(8) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilin

R_f -Wert: 0.2 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40:1)



Massenspektrum: $m/z = 526$ [M^+]

(9) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.3 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40:1)

C₂₉H₃₂N₄O₅S

Massenspektrum: m/z = 548 [M⁺]

(10) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilin

R_f-Wert: 0.3 (Aluminiumoxid, Ethylacetat)

C₂₉H₃₀N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M+H⁺]

(11) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

C₂₉H₃₂N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 485 [M+H⁺]

(12) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Ethylacetat)

C₃₀H₃₄N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 499 [M+H⁺]

(13) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N-methyl-acetanilid

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 15:1)

C₂₇H₂₅N₃O₄

Massenspektrum: m/z = 455 [M⁺]

(14) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-methansulfonamid

R_f-Wert: 0.8 (Aluminiumoxid, Ethylacetat)

C₂₆H₂₅N₃O₅S

Massenspektrum: m/z = 491 [M⁺]

(15) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 5:2:0.01)

C₃₀H₃₄N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 563 [M+H⁺]

(16) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl)-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 10:1)

C₂₉H₃₀N₄O₆S

ESI-Massenspektrum: m/z = 561 [M-H⁻]

(17) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-4-yl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

C₂₇H₂₂N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 450 [M⁺]

(18) 3-Z-[1-(4-(Tetrazol-5-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Tetrazol-5-yl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

C₂₅H₂₀N₆O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 451 [M-H⁻]

(19) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 10:1)

C₃₃H₃₁N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 516 [M-H⁻]

(20) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino)-anilin)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino]-anilin

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

C₃₁H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M-H⁻]

(21) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin
 R_f -Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

$C_{29}H_{29}N_3O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 466$ $[M-H^-]$

(22) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-phenethyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 10:1)

$C_{34}H_{33}N_3O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 530$ $[M-H^-]$

(23) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 10:1)

$C_{29}H_{30}N_4O_4$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 497$ $[M-H^-]$

(24) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

$C_{30}H_{34}N_4O_5S$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 561$ $[M-H^-]$

(25) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-ethylaminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₂H₃₅N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 540 [M-H⁻]

(26) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-ethyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.9 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

C₂₆H₃₁N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 432 [M-H⁻]

(27) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-ethyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

C₂₅H₃₂N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 499 [M-H⁻]

(28) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₆H₂₅N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 428 [M+H⁺]

(29) 3-Z-[1-(4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin

R_f-Wert: 0.5 (RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4:1)

C₃₁H₃₃N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 496 [M+H⁺]

(30) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₈H₃₀N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 533 [M-H⁻]

(31) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 30:1)

C₂₉H₃₂N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 547 [M-H⁻]

(32) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl)-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C₂₈H₂₈N₄O₆S

ESI-Massenspektrum: m/z = 547 [M-H⁻]

(33) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₉H₂₈N₄O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M-H⁻]

(34) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.6 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 30:1)

C₂₇H₂₆N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 469 [M-H⁻]

(35) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C₃₀H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M-H⁻]

(36) 3-Z-[1-(4-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₇H₂₆N₄O₆S

ESI-Massenspektrum: m/z = 533 [M-H⁻]

(37) 3-Z-[1-(4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden)-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₇H₂₀N₄O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 479 [M-H⁻]

(38) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C₂₉H₃₀N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M-H⁻]

(39) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.3 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C₂₉H₂₉N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 498 [M-H⁻]

(40) 3-Z-[1-(4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C₂₈H₂₅N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 466 [M-H⁻]

(41) 3-Z-[1-(4-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₆H₂₄N₄O₆S

ESI-Massenspektrum: m/z = 519 [M-H⁻]

(42) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

C₂₈H₂₇N₃O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 484 [M-H⁻]

(43) 3-Z-[1-(4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₈H₂₇N₃O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 516 [M-H⁻]

(44) 3-Z-[1-(4-(N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₆H₂₂N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 501 [M-H⁻]

(45) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₁H₃₃N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 526 [M-H⁺]

(46) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₂H₂₉N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 502 [M-H⁺]

(47) 3-Z-[1-(4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₈H₂₇N₃O₄S

ESI-Massenspektrum: m/z = 500 [M-H⁺]

(48) 3-Z-[1-(4-(2-(Imidazol-4-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(2-(Imidazol-4-yl)-ethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₈H₂₄N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 463 [M-H⁺]

(49) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₈H₂₇N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 468 [M-H⁻]

(50) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 5:1)

C₂₉H₃₀N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 481 [M-H⁻]

(51) 3-Z-[1-(4-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₄H₃₄N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 609 [M-H⁻]

(52) 3-Z-[1-(4-Cyclohexylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Cyclohexyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

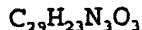
C₂₉H₂₈N₂O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 451 [M-H⁻]

(53) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Pyridin-4-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

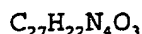


ESI-Massenspektrum: $m/z = 460$ $[\text{M-H}^-]$

(54) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

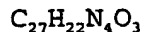


ESI-Massenspektrum: $m/z = 449$ $[\text{M-H}^-]$

(55) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

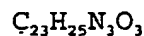


ESI-Massenspektrum: $m/z = 449$ $[\text{M-H}^-]$

(56) 3-Z-[1-(N-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-1-methyl-piperidin

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

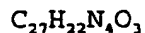


ESI-Massenspektrum: $m/z = 390$ $[\text{M-H}^-]$

(57) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-4-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)



ESI-Massenspektrum: $m/z = 449$ $[\text{M-H}^-]$

(58) 3-Z-[1-(4-((4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₉H₂₉N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 482 [M-H⁻]

(59) 3-Z-[1-(4-((4-Methoxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((4-Methoxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₀H₃₁N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 496 [M-H⁻]

(60) 3-Z-[1-(4-Benzyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Benzyl-anilin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₀H₂₄N₂O₃

Schmelzpunkt: 224°C

(61) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Trifluoracetyl-amino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(3-Trifluoracetyl-amino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenyldiamin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C₂₉H₂₇F₃N₄O₆S

ESI-Massenspektrum: m/z = 615 [M-H⁻]

(62) 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Aminophenyllessigsäure-tert.butylester

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Ethylacetat)

C₃₀H₃₀N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M-H⁻]

(63) 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonyl-anilino)-1-ethyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-tert.Butoxycarbonyl-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

C₂₅H₂₈N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 435 [M-H⁻]

(64) 3-Z-[1-(4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₃H₃₆N₄O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 567 [M-H⁻]

(65) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₇H₂₂N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 449 [M-H⁻]

(66) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 6-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-amino-nitrobenzol

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₈H₂₉N₅O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 578 [M-H⁻]

(67) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-amino-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C₂₈H₃₁N₅O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 548 [M-H⁻]

(68) 3-Z-[1-(4-((3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₅H₃₆N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 623 [M-H⁻]

(69) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-chlor-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₈H₂₉ClN₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 567/569 [M-H⁻]

(70) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₈N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M-H⁻]

(71) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₃₀N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M-H⁻]

(72) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M-H⁻]

(73) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₁H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M-H⁻]

(74) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₁H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M-H⁻]

(75) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₄H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 559 [M-H⁻]

(76) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-amino-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C₂₉H₃₁N₅O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 512 [M-H⁻]

(77) 3-Z-[1-(4-(4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-methyl-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₃₀H₃₁N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 496 [M-H⁻]

(78) 3-Z-[1-(4-(2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₃₀H₃₁N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 496 [M-H⁻]

(79) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₃₄N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 561 [M-H⁻]

(80) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₁H₃₆N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 575 [M-H⁻]

(81) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-phenylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-phenylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₃H₃₂N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: $m/z = 595$ $[M-H^-]$

(82) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{34}H_{34}N_4O_5S$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 609$ $[M-H^-]$

(83) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{29}H_{32}N_4O_5S$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 547$ $[M-H^-]$

(84) 3-Z-[1-(4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yl)-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

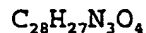
$C_{27}H_{22}N_4O_5$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 481$ $[M-H^-]$

(85) 3-Z-[1-(4-((3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

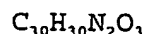


ESI-Massenspektrum: $m/z = 468$ $[\text{M-H}]^-$

(86) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexyl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Cyclohexyl-methyl)-anilin (Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1992, 27, 537-544)

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

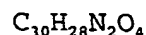


ESI-Massenspektrum: $m/z = 465$ $[\text{M-H}]^-$

(87) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexyl-carbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Cyclohexyl-carbonyl)-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

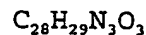


ESI-Massenspektrum: $m/z = 479$ $[\text{M-H}]^-$

(88) 3-Z-[1-(4-Diethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Diethylamino-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

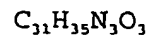


ESI-Massenspektrum: $m/z = 454$ $[\text{M-H}]^-$

(89) 3-Z-[1-(4-(N-(n-Hexyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(n-Hexyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)



ESI-Massenspektrum: $m/z = 496$ $[\text{M-H}]^-$

- 150 -

(90) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-carbonyl)-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₂H₃₀N₄O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 549 [M-H⁻]

(91) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxybenzoyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxybenzoyl)-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₅H₃₄N₄O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 589 [M-H⁻]

(92) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

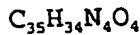
C₃₃H₃₁N₅O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 560 [M-H⁻]

(93) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

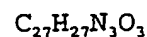


ESI-Massenspektrum: $m/z = 573$ $[\text{M-H}^-]$

(94) 3-Z-[1-(4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

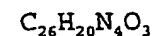


ESI-Massenspektrum: $m/z = 440$ $[\text{M-H}^-]$

(95) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-2-yl)-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

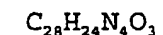


ESI-Massenspektrum: $m/z = 435$ $[\text{M-H}^-]$

(96) 3-Z-[1-(4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-anilin

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

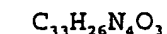


ESI-Massenspektrum: $m/z = 463$ $[\text{M-H}^-]$

(97) 3-Z-[1-(4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-anilin

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)



ESI-Massenspektrum: $m/z = 525$ $[\text{M-H}^-]$

(98) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isopropylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isopropylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₃₄N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 561 [M-H⁻]

(99) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₁H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 523 [M-H⁻]

(100) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

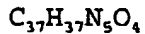
C₃₀H₃₀N₄O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M-H⁻]

(101) 3-Z-[1-(4-(N-((4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

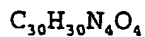


ESI-Massenspektrum: $m/z = 614$ $[\text{M-H}^-]$

(102) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

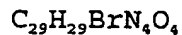


ESI-Massenspektrum: $m/z = 509$ $[\text{M-H}^-]$

(103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-brom-anilin

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

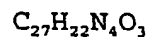


ESI-Massenspektrum: $m/z = 575/577$ $[\text{M-H}^-]$

(104) 3-Z-[1-(4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)



ESI-Massenspektrum: $m/z = 449$ $[\text{M-H}^-]$

(105) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₁H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M-H⁻]

(106) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-benzyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₁H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M-H⁻]

(107) 3-Z-[1-(4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₃H₃₇N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 554 [M-H⁻]

(108) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₂₉N₅O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 526 [M-H⁻]

(109) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₄H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 559 [M-H⁻]

(110) 3-Z-[1-(4-(N-(Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₂H₃₆N₄O₆

ESI-Massenspektrum: m/z = 571 [M-H⁻]

(111) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₃₆H₄₁N₅O₆

ESI-Massenspektrum: m/z = 638 [M-H⁻]

(112) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₃₂H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 537 [M-H⁻]

(113) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₅H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 573 [M-H⁺]

(114) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M-H⁺]

(115) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

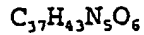
C₃₃H₃₆N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 551 [M-H⁺]

(116) 3-Z-[1-(4-(N-((4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

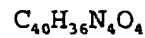


ESI-Massenspektrum: $m/z = 652$ $[\text{M-H}]^-$

(117) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-benzyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

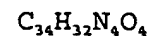


ESI-Massenspektrum: $m/z = 635$ $[\text{M-H}]^-$

(118) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-benzyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

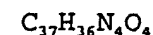


ESI-Massenspektrum: $m/z = 559$ $[\text{M-H}]^-$

(119) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



ESI-Massenspektrum: $m/z = 559$ $[\text{M-H}]^-$

(120) 3-Z-[1-(4-(1,2,4-Triazol-2-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₆H₂₁N₅O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 450 [M-H⁻]

(121) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C₂₆H₂₁N₅O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 450 [M-H⁻]

(122) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₆H₂₁N₅O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 450 [M-H⁻]

(123) 3-Z-[1-(4-((N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₇H₂₆N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 469 [M-H⁻]

(124) 3-Z-[1-(4-((Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₃₃N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 514 [M-H⁻]

(125) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₇N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 452 [M-H⁻]

(126) 3-Z-[1-(4-((Di-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((Di-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₉N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 486 [M-H⁻]

(127) 3-Z-[1-(4-((N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40:1)

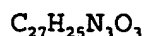
C₂₉H₂₉N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 498 [M-H⁻]

(128) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.5)

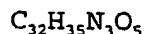


ESI-Massenspektrum: $m/z = 438$ $[\text{M-H}^-]$

(129) 3-Z-[1-(4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

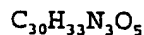


ESI-Massenspektrum: $m/z = 540$ $[\text{M-H}^-]$

(130) 3-Z-[1-(4((N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

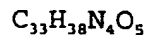


ESI-Massenspektrum: $m/z = 514$ $[\text{M-H}^-]$

(131) 3-Z-[1-(4-((N-(tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



ESI-Massenspektrum: $m/z = 571$ $[\text{M+H}^+]$

(132) 3-Z-[1-(4-((N-(Methylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(Methylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₈N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M-H⁻]

(133) 3-Z-[1-(4-((N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₉H₃₀N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M-H⁻]

(134) 3-Z-[1-(4-Methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Methyl-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₄H₂₀N₂O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 383 [M-H⁻]

(135) 3-Z-[1-(4-((N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₉N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 454 [M-H⁻]

(136) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40:1)

C₂₇H₂₇N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 456 [M-H⁻]

(137) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₃₂N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M-H⁻]

(138) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₃₄N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M-H⁻]

(139) 3-Z-[1-(4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₆N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 481 [M-H⁻]

Beispiel 4

3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

485 mg 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon werden in 15 ml Methylenchlorid gelöst und 6.0 ml Trifluoessigsäure zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 375 mg (87 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₅H₂₀N₂O₅

Massenspektrum: m/z = 428 [M⁺]

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C₂₄H₂₁N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 398 [M-H⁺]

(2) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

C₂₆H₂₅N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 426 [M-H⁺]

(3) 3-Z-[1-(4-Carboxymethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.1 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C₂₆H₂₂N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 441 [M-H⁻]

(4) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-ethyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonyl-anilino)-1-ethyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.1 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

C₂₁H₂₀N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 379 [M-H⁻]

(5) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

C₂₈H₂₈N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 469 [M+H⁺]

(6) 3-Z-[1-(4-Butylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₉N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 454 [M-H⁻]

(7) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

C₂₇H₂₇N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 442 [M+H⁺]

(8) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C₂₅H₂₄N₄O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 411 [M-H⁻]

(9) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₂H₃₅N₅O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 552 [M-H⁻]

(10) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(Piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C₃₁H₃₃N₅O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 540 [M+H⁺]

(11) 3-Z-[1-(4-(N-Propyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₇H₂₇N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 440 [M-H⁻]

(12) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-((N-(tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₃₀N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 471 [M+H⁺]

Beispiel 5

3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

100 mg 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon werden in 20 ml Ethanol gelöst, 0.2 ml 1N Salzsäure zugesetzt und das Gemisch 70 Minuten bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Die Reaktionslösung wird filtriert und das Filtrat einrotiert. Der Rückstand wird bei 100°C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 50 mg (53 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C₂₆H₂₅N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 426 [M-H⁻]

Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

$C_{25}H_{23}N_3O_3$

ESI-Massenspektrum: m/z = 412 [M-H⁻]

(2) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

$C_{27}H_{28}N_4O_5S$

ESI-Massenspektrum: m/z = 519 [M-H⁻]

(3) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

$C_{26}H_{26}N_4O_5S$

ESI-Massenspektrum: m/z = 505 [M-H⁻]

(4) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

$C_{28}H_{30}N_4O_5S$

ESI-Massenspektrum: m/z = 533 [M-H⁻]

(5) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₃₁N₅O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 524 [M-H⁺]

(6) 3-Z-[1-(4-(N-(Methylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₇H₂₆N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 469 [M-H⁺]

(7) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Methylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C₂₈H₂₈N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M-H⁺]

Beispiel 6

3-Z-[1-(4-Ureidomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

300 mg 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon werden in 15 ml Methanol gelöst

und 200 ml Triethylamin zugegeben. Anschließend werden 400 mg Kaliumcyanat in 5 ml Wasser zugegeben. Nach 2 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einrotiert, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird bei 100°C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 100 mg (21 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

$C_{25}H_{22}N_4O_4$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 441$ $[M-H^-]$

Beispiel 7

3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

300 mg 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und 300 ml Triethylamin zugegeben. Anschließend werden 700 mg 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin in 5 ml Dimethylformamid zugegeben. Nach einem Tag Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einrotiert. Der Rückstand wird bei 100°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (87 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.1 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 6:4)

$C_{25}H_{23}N_5O_3$

Massenspektrum: $m/z = 441$ $[M^+]$

Beispiel 8

3-Z-[1-(4-Acetylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

100 mg 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon werden in 5 ml Eisessig gelöst, 0.1 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und das Gemisch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird die Reak-

tionslösung auf gesättigte Sodalösung gegossen und viermal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird bei 100°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 20 mg (23 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₆H₂₃N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 440 [M-H⁻]

Analog Beispiel 8 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und

Methansulfonylchlorid/Triethylamin

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₅H₂₃N₃O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 476 [M-H⁻]

(2) 3-Z-[1-(4-(4-Benzoyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und

Benzoylchlorid

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

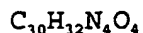
C₃₅H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 571 [M-H⁻]

(3) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Acetylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-((N-(3-Amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



ESI-Massenspektrum: $m/z = 511$ $[\text{M}-\text{H}^-]$

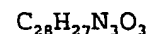
Beispiel 9

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

0.8 g 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon werden in 30 ml Ethanol gelöst, 8.3 ml 1N Natronlauge zugegeben und die Mischung 1 Stunde bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 8.3 ml 1N Salzsäure neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 0.7 g (89 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:2)



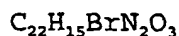
Massenspektrum: $m/z = 453$ $[\text{M}^+]$

Analog Beispiel 9 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 5:1)

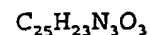


ESI-Massenspektrum: $m/z = 435/437$ $[\text{M}+\text{H}^+]$

(2) 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R_f -Wert: 0.7 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4:1)



ESI-Massenspektrum: $m/z = 414$ $[\text{M}+\text{H}^+]$

(3) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.7 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4:1)

C₂₅H₂₃N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 412 [M-H⁻]

(4) 3-Z-[1-(4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.6 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4:1)

C₃₀H₃₁N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 482 [M+H⁺]

(5) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.6 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4:1)

C₂₆H₂₀N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 435 [M-H⁻]

(6) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₈H₂₆N₄O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M-H⁻]

(7) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.6 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4:1)

C₂₅H₂₃N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 412 [M-H⁻]

(8) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.6 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4:1)

C₂₇H₂₆N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 469 [M-H⁻]

(9) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₀H₃₁N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 512 [M-H⁻]

(10) 3-Z-[1-(4-((N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-((N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 6:1)

C₂₇H₂₅N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 470 [M-H⁻]

Beispiel 103-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

0.9 g 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon werden in 35 ml Dimethylformamid suspendiert und 0.4 g Carbonyldiimidazol zugegeben. Das Gemisch wird 14 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dieser Zeit werden 20 ml Methanol zugegeben und nochmals 3 Stunden bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (3:1) als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 0.5 g (49% der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 30:1)

C₂₉H₂₉N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 468 [M+H⁺]

Analog Beispiel 10 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-benzyloxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Benzylalkohol

R_f-Wert: 0.6 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 30:1)

C₃₅H₃₃N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 543 [M⁺]

(2) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-isopropoxyloxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Isopropanol

R_f-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Isopropanol = 30:1)

C₃₁H₃₃N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 495 [M⁺]

(3) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-propyloxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und n-Propanol

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₃₁H₃₃N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 495 [M⁺]

(4) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-butyloxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und n-Butanol

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₂H₃₅N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 509 [M⁺]

(5) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Ammoniak

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₂H₁₆BrN₂O₃

Massenspektrum: m/z = 432/434 [M-H⁻]

(6) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Ethylamingas

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

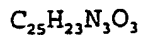
C₃₀H₃₂N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 480 [M⁺]

(7) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-methoxy-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Methylglycol

R_f-Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

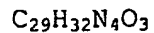


ESI-Massenspektrum: $m/z = 470$ $[\text{M}-\text{H}^-]$

(8) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-dimethylamino-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und 2-Dimethylaminoethanol

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:2)

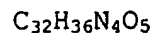


ESI-Massenspektrum: $m/z = 483$ $[\text{M}-\text{H}^-]$

(9) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-N-tert.butoxycarbonyl-amino-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und 2-N-tert.butoxycarbonyl-amino-ethanol

R_f -Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:2)

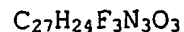


ESI-Massenspektrum: $m/z = 412$ $[\text{M}-\text{H}^-]$

(10) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2,2,2-trifluorethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und 2,2,2-Trifluorethanol

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)



ESI-Massenspektrum: $m/z = 494$ $[\text{M}-\text{H}^-]$

Beispiel 11

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

0.9 g 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon, 0.8 g TBTU und 0.4 g HOBT wer-

den in 25 ml Dimethylformamid suspendiert und 1.0 ml Triethylamin zugegeben. Die Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird bei 10-15°C über 15 Minuten Ammoniakgas eingeleitet und 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 0.6 g (64 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 6:4)

C₂₈H₂₈N₄O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 453 [M+H⁺]

Analog Beispiel 11 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-dimethylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Dimethylaminhydrochlorid/Diisopropylethylamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₃₀H₃₂N₄O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 481 [M+H⁺]

(2) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-(N-ethyl-N-methyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und N-Ethyl-N-methylamin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

C₃₁H₃₄N₄O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 495 [M+H⁺]

(3) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Methylaminhydrochlorid/Diisopropylethylamin

R_f-Wert: 0.3 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

C₂₉H₃₀N₄O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 467 [M+H⁺]

(4) 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxyl-2-indolinon und Methylaminhydrochlorid/Triethylamin

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 2:1)

C₂₆H₂₆N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 426 [M⁺]

(5) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-(2-hydroxyethyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Ethanolamin/Diisopropylethylamin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C₃₀H₃₂N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 495 [M-H⁻]

(6) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-diethylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Diethylaminhydrochlorid/Diisopropylethylamin

R_f-Wert: 0.8 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₂H₃₆N₄O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 509 [M+H⁺]

(7) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Toluol/Ethylacetat/Ethanol = 4:2:1)

C₃₀H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M-H⁻]

(8) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C₂₇H₂₇N₅O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 468 [M-H⁻]

Beispiel 12

3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon x Citronensäure

3.25 g Citronensäuremonohydrat werden in 50 ml Methanol vorgelegt und 5.0 g 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon bei Raumtemperatur zugegeben. Die entstandene Lösung wird eingeeengt, der Rückstand mit Ether gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 6.3 g (90 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

Schmelzpunkt: 198°C

C₂₈H₂₈N₄O₅ x C₆H₈O₇

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M-H⁻]

Elementaranalyse: Ber.: C 60.34 H 5.37 N 8.28

Gef.: 59.98 5.25 8.13

Analog Beispiel 12 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon x Methansulfonsäure

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und Methansulfonsäure

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

Schmelzpunkt: 275°C

C₂₆H₂₅N₃O₃ x CH₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 426 [M-H]⁺

Elementaranalyse: Ber.: C 61.92 H 5.59 N 8.03 S 6.12

Gef.: 61.43 5.87 7.85 5.39

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 3-Z-(1-Anilino-1-phenyl-methylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(2) 3-Z-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(3) 3-Z-[1-(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(4) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(5) 3-Z-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(6) 3-Z-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(7) 3-Z-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(8) 3-Z-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(9) 3-Z-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(10) 3-Z-[1-(4-Methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(11) 3-Z-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(12) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(13) 3-Z-[1-(4-(Isopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(14) 3-Z-[1-(4-(Anilinomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(15) 3-Z-[1-(4-(Propylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(16) 3-Z-[1-(4-(Butylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(17) 3-Z-[1-(4-(Isobutylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(18) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (19) 3-Z-[1-(4-(Benzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (20) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (21) 3-Z-[1-(4-((N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (22) 3-Z-[1-(4-((N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (23) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (24) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (25) 3-Z-[1-(4-(Dipropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (26) 3-Z-[1-(4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (27) 3-Z-[1-(4-((N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (28) 3-Z-[1-(4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (29) 3-Z-[1-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (30) 3-Z-[1-(4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (31) 3-Z-[1-(4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (32) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (33) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (34) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (35) 3-Z-[1-(4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (36) 3-Z-[1-(4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (37) 3-Z-[1-(4-(Acetylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (38) 3-Z-[1-(4-(2-Amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (39) 3-Z-[1-(4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (40) 3-Z-[1-(4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (41) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (42) 3-Z-[1-(4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (43) 3-Z-[1-(4-(2-Acetylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (44) 3-Z-[1-(4-(3-Amino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (45) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (46) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (47) 3-Z-[1-(4-(N-Methylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (48) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (49) 3-Z-[1-(4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (50) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (51) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (52) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (53) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (54) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (55) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (56) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (57) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (58) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-methylamino-propyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (59) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (60) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (61) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (62) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (63) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(aminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (64) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (65) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(dimethylaminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(66) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(67) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Aminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(68) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(69) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(70) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(71) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(72) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(73) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(74) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(Morpholin-4-yl)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(75) 3-Z-[1-(4-(N-(Aminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(76) 3-Z-[1-(4-(N-(Methylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(77) 3-Z-[1-(4-(N-(Ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(78) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(79) 3-Z-[1-(4-(N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(80) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(81) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(82) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(83) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(84) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(85) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(86) 3-Z-[1-(4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (87) 3-Z-[1-(4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (88) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (89) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-3-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (90) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (91) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (92) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylcarbonyl-N-(dimethylaminocarbonyl-methyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (93) 3-Z-[1-(Carbamoylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (94) 3-Z-[1-(4-Dimethylcarbamoylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (95) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (96) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (97) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (98) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (99) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-ethyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (100) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (101) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (102) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (104) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (105) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (106) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-ethyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (107) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (108) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (109) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (110) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(111) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(112) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propionyl)-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(113) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyryl)-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(114) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-(2-dimethylamino-ethylsulfonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(115) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-(3-dimethylamino-propylsulfonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(116) 3-Z-[1-(4-((2-Hydroxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(117) 3-Z-[1-(4-((2-Methoxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(118) 3-Z-[1-(4-((2-Dimethylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(119) 3-Z-[1-(4-((3-Dimethylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(120) 3-Z-[1-(4-((N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(121) 3-Z-[1-(4-((N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(122) 3-Z-[1-(4-((2-Amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(123) 3-Z-[1-(4-((3-Amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(124) 3-Z-[1-(4-((2-Acetylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(125) 3-Z-[1-(4-((3-Acetylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(126) 3-Z-[1-(4-((2-Methylsulfonylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(127) 3-Z-[1-(4-((3-Methylsulfonylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(128) 3-Z-[1-(4-(N-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(129) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(130) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Acetylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(131) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylsulfonylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (132) 3-Z-[1-(4-(Carboxymethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (133) 3-Z-[1-(4-(Ethoxycarbonylmethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (134) 3-Z-[1-(4-(Carbamoylmethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (135) 3-Z-[1-(4-(Dimethylcarbamoyl-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (136) 3-Z-[1-(4-(Methylcarbamoyl-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (137) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (138) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (139) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-acetyl-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (140) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methylsulfonylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (141) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(142) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-hydroxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(143) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(144) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(145) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(146) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-carbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(147) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(148) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(149) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(150) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(151) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(152) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3,5-dibrom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(153) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3,5-dichlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(154) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(155) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(156) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-acetylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(157) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-(methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(158) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(159) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-hydroxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(160) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(161) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-(ethoxycarbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(162) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(163) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-carbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(164) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(165) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(166) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(167) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(168) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(169) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3,5-dibrom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(170) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3,5-dichlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(171) 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(172) 3-Z-[1-(4-(N-(Imidazo-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(173) 3-Z-[1-(4-(N-(Phthalimido-2-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(174) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(175) 3-Z-[1-(4-(N-Acetylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(176) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(177) 3-Z-[1-(4-(N-((N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(178) 3-Z-[1-(4-(N-((N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(179) 3-Z-[1-(4-(N-((Di-(2-hydroxyethyl)-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(180) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(181) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-ethyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(182) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(183) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (184) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (185) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-ethyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (186) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (187) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (188) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (189) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (190) 3-Z-[1-(4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (191) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (192) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (193) 3-Z-[1-(4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (194) 3-Z-[1-(4-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (195) 3-Z-[1-(4-(N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(196) 3-Z-[1-(4-(2-(Imidazol-4-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(197) 3-Z-[1-(4-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(198) 3-Z-[1-(4-Cyclohexylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(199) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(200) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(201) 3-Z-[1-(N-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(202) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(203) 3-Z-[1-(4-((4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(204) 3-Z-[1-(4-((4-Methoxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(205) 3-Z-[1-(4-Benzyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(206) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Trifluoracetyl-amino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(207) 3-Z-[1-(4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(208) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(209) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(210) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(211) 3-Z-[1-(4-((3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(212) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(213) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(214) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(215) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(216) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(217) 3-Z-[1-(4-(4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(218) 3-Z-[1-(4-(2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(219) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(220) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(221) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-phenylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(222) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(223) 3-Z-[1-(4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(224) 3-Z-[1-(4-((3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(225) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexyl-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(226) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexyl-carbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(227) 3-Z-[1-(4-Diethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(228) 3-Z-[1-(4-(N-(n-Hexyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(229) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(230) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxybenzoyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(231) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(232) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(233) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(234) 3-Z-[1-(4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(235) 3-Z-[1-(4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(236) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isopropylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(237) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(238) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- 202 -

(239) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(240) 3-Z-[1-(4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(241) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(242) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(243) 3-Z-[1-(4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(244) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(245) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(246) 3-Z-[1-(4-(N-(Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(247) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(248) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (249) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (250) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (251) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (252) 3-Z-[1-(4-(N-((4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (253) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (254) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (255) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (256) 3-Z-[1-(4-(1,2,4-Triazol-2-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (257) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (258) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (259) 3-Z-[1-(4-((N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (260) 3-Z-[1-(4-((Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (261) 3-Z-[1-(4-((Di-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (262) 3-Z-[1-(4-((N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (263) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (264) 3-Z-[1-(4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (265) 3-Z-[1-(4-((N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (266) 3-Z-[1-(4-((N-(tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (267) 3-Z-[1-(4-((N-(Methylcarbamoyle-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (268) 3-Z-[1-(4-((N-(Dimethylcarbamoyle-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(269) 3-Z-[1-(4-((N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(270) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(271) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(272) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(273) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(274) 3-Z-[1-(4-((N-(Dioxolan-2-yl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(275) 3-Z-[1-(4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(276) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(277) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(Piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(278) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(279) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(280) 3-Z-[1-(4-Ureidomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(281) 3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(282) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(283) 3-Z-[1-(4-(4-Benzoyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(284) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Acetyl-amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(285) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Methylsulfonylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(286) 3-Z-[1-(4-((N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(287) 3-Z-(1-Anilino-1-phenyl-methylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(288) 3-Z-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(289) 3-Z-[1-(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 207 -

(290) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(291) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(292) 3-Z-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(293) 3-Z-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(294) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(295) 3-Z-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(296) 3-Z-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(297) 3-Z-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(298) 3-Z-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(299) 3-Z-[1-(4-(Isopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(300) 3-Z-[1-(4-(Anilinomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(301) 3-Z-[1-(4-(Isobutylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(302) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(303) 3-Z-[1-(4-(Benzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(304) 3-Z-[1-(4-((N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(305) 3-Z-[1-(4-((N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(306) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(307) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(308) 3-Z-[1-(4-(Dipropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(309) 3-Z-[1-(4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(310) 3-Z-[1-(4-((N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(311) 3-Z-[1-(4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(312) 3-Z-[1-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(313) 3-Z-[1-(4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(314) 3-Z-[1-(4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(315) 3-Z-[1-(4-(2-Amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(316) 3-Z-[1-(4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(317) 3-Z-[1-(4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(318) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(319) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(320) 3-Z-[1-(4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(321) 3-Z-[1-(4-(2-Acetyl-amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(322) 3-Z-[1-(4-(3-Amino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(323) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(324) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(325) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(326) 3-Z-[1-(4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(327) 3-Z-[1-(4-(N-Dipropylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(328) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Ethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(329) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Ethyl-N-propyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(330) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Methyl-N-propyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(331) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-ethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(332) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-propyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(333) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-butyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(334) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(335) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(336) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- (337) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (338) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(3-methylamino-propyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (339) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (340) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (341) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (342) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(aminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (343) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (344) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(dimethylaminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (345) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (346) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (347) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(348) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(349) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(350) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(351) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(4-Morpholin-1-yl)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(352) 3-Z-[1-(4-(N-(Ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(353) 3-Z-[1-(4-(N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(354) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(355) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(356) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(357) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(358) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(359) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(360) 3-Z-[1-(4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(361) 3-Z-[1-(4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(362) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(363) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-3-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(364) 3-Z-[1-(4((N-Phenethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(365) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(366) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylcarbonyl-N-(dimethylaminocarbonyl-methyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(367) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(368) 3-Z-[1-(4-Carboxymethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(369) 3-Z-[1-(4-Carbamoylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(370) 3-Z-[1-(4-Dimethylcarbamoylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(371) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(372) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(373) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(374) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(375) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(376) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(377) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(378) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(379) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(380) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- (381) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (382) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (383) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (384) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon
- (385) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-ethyliden]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon
- (386) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-propyliden]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon
- (387) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-butyliden]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon
- (388) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (389) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (390) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbo-nyl-2-indolinon
- (391) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (392) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-anilino)-1-me-thyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(393) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(394) 3-Z-[1-(4-((Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(395) 3-Z-[1-(4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(396) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(397) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Chloro-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(398) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methylbenzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(399) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Fluor-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(400) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Brom-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(401) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propionyl)-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(402) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyryl)-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- (403) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-(2-dimethylamino-ethylsulfonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (404) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-(3-dimethylamino-propylsulfonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (405) 3-Z-[1-(4-((2-Hydroxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (406) 3-Z-[1-(4-((2-Methoxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (407) 3-Z-[1-(4-((2-Dimethylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (408) 3-Z-[1-(4-((3-Dimethylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (409) 3-Z-[1-(4-((N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (410) 3-Z-[1-(4-((N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (411) 3-Z-[1-(4-((2-Amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (412) 3-Z-[1-(4-((3-Amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (413) 3-Z-[1-(4-((2-Acetylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- (414) 3-Z-[1-(4-((3-Acetylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (415) 3-Z-[1-(4-((2-Methylsulfonylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (416) 3-Z-[1-(4-((3-Methylsulfonylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (417) 3-Z-[1-(4-(N-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (418) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (419) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Acetylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (420) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylsulfonylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (421) 3-Z-[1-(4-(Carboxymethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (422) 3-Z-[1-(4-(Ethoxycarbonylmethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (423) 3-Z-[1-(4-(Carbamoylmethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (424) 3-Z-[1-(4-(Dimethylcarbamoyl-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(425) 3-Z-[1-(4-(Methylcarbamoyl-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(426) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(427) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(428) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-acetyl-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(429) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methylsulfonylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(430) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(431) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-hydroxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(432) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(433) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(434) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(435) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-carbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(436) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(437) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(438) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(439) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(440) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(441) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3,5-dibrom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(442) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3,5-dichlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- (443) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (444) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (445) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-acetylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (446) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methylsulfonylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (447) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (448) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-hydroxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (449) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (450) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (451) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (452) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-carbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (453) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (454) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- (455) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (456) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (457) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (458) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-3,5-dibrom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (459) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3,5-dichlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (460) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-hydroxy-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon
- (461) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(ethoxycarbonyl-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon
- (462) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(carboxy-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon
- (463) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(carbamoyl-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon
- (464) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-hydroxy-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon
- (465) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(ethoxycarbonyl-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon

- 223 -

(466) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(carboxy-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(467) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(carbamoxy-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(468) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-methoxy-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(469) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-dimethylamino-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(470) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-(N-tert.butoxycarbonyl-amino)-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(471) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-amino-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(472) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2,2,2-trifluoroethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(473) 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(474) 3-Z-[1-(4-(N-(Imidazo-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(475) 3-Z-[1-(4-(N-(Phthalimido-2-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(476) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(477) 3-Z-[1-(4-(N-Acetylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(478) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(479) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(480) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(481) 3-Z-[1-(4-(N-(Di-(2-hydroxyethyl)-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(482) 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(483) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(484) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(485) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(486) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(487) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(488) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(489) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(490) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(491) 3-Z-[1-(4-tert-Butyloxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(492) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(493) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(494) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(495) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(496) 3-Z-[1-(4-((N-(Dioxolan-2-yl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(497) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

- (498) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon
- (499) 3-Z-[1-(4-((Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon
- (500) 3-Z-[1-(4-(N-Phenethyl-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon
- (501) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon
- (502) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Chloro-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon
- (503) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon
- (504) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Fluor-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon
- (505) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Brom-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon
- (506) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (507) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-amino-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon
- (508) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Methylsulfonylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Beispiel 13Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

| | |
|-----------------------------|------------|
| Wirkstoff | 75.0 mg |
| Mannitol | 50.0 mg |
| Wasser für Injektionszwecke | ad 10.0 ml |

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 14Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Wirkstoff | 35.0 mg |
| Mannitol | 100.0 mg |
| Wasser für Injektionszwecke | ad 2.0 ml |

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 15Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| | |
|-------------------------|---------------|
| (1) Wirkstoff | 50.0 mg |
| (2) Milchzucker | 98.0 mg |
| (3) Maisstärke | 50.0 mg |
| (4) Polyvinylpyrrolidon | 15.0 mg |
| (5) Magnesiumstearat | <u>2.0 mg</u> |
| | 215.0 mg |

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 16Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| | |
|-------------------------|---------------|
| (1) Wirkstoff | 350.0 mg |
| (2) Milchzucker | 136.0 mg |
| (3) Maisstärke | 80.0 mg |
| (4) Polyvinylpyrrolidon | 30.0 mg |
| (5) Magnesiumstearat | <u>4.0 mg</u> |
| | 600.0 mg |

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-

mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 17

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| | |
|------------------------------|---------------|
| (1) Wirkstoff | 50.0 mg |
| (2) Maisstärke getrocknet | 58.0 mg |
| (3) Milchzucker pulverisiert | 50.0 mg |
| (4) Magnesiumstearat | <u>2.0 mg</u> |
| | 160.0 mg |

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 18

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| | |
|------------------------------|---------------|
| (1) Wirkstoff | 350.0 mg |
| (2) Maisstärke getrocknet | 46.0 mg |
| (3) Milchzucker pulverisiert | 30.0 mg |
| (4) Magnesiumstearat | <u>4.0 mg</u> |
| | 430.0 mg |

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 19Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

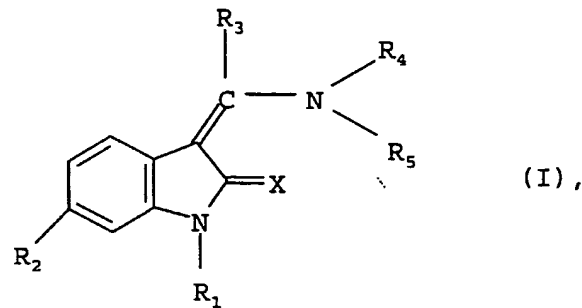
| | |
|--------------------------------|-----------------|
| Wirkstoff | 100.0 mg |
| Polyethylenglykol (M.G. 1500) | 600.0 mg |
| Polyethylenglykol (M.G. 6000) | 460.0 mg |
| Polyethylensorbitanmonostearat | <u>840.0 mg</u> |
| | 2 000.0 mg |

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. In 6-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest,

R₂ eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C₄₋₇-Cycloalkoxy-carbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C₂₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder,

sofern R₄ keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

durch eine Nitrogruppe,

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Amino-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-Gruppe,

durch eine Cycloalkylamino-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Cycloalkylen-

iminosulfonyl- C_{1-3} -alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringgliedern, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

R_4 eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkyl-amino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

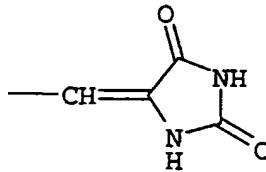
oder eine durch die Gruppe R_6 substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C_{1-5} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetylamino-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl-amino-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C_{1-5} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

die Gruppe der Formel

- 234 -



in der die an ein Stickstoffatom gebundenen Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, eine C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkylenimino-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercapto-
gruppe,

eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 des 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-amino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

eine durch die Gruppe R, substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe, wobei

R, eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine $-(CH_2)_2$ -Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine $-(CH_2)_3$ -Gruppe durch eine -NH-CO-NH- oder -CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann oder eine $-(CH_2)_4$ -Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt

- 236 -

sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Aryl- oder Heteroarylgruppe,

eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, Di-(C₁₋₇-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

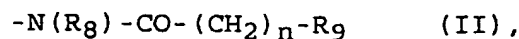
eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

eine Guanidinogruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine Gruppe der Formel



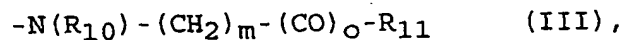
in der

R_8 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_9 eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-benzylamino- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N $(C_{1-3}$ -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N $(C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R_{10} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 und

R_{11} eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-benzylamino-, C_{1-4} -Alkoxy- oder

C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkoxygruppe, eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylaminogruppe oder eine 4-bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine C_{4-7} -Cycloalkylamino-, C_{4-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylamino- oder C_{4-7} -Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C_{5-7} -Cycloalkyl-, C_{2-4} -Alkenyl- oder C_{1-4} -Alkylgruppe substituiert sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Nitro-, C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidino-Gruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl- C_{1-3} -alkyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)-, -N(C_{1-4} -Hydroxy-carbonyl)-, -N(C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

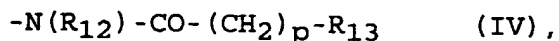
wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet,

oder R_6 eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{2-4} -alkanoylaminogruppe, die im Alkylteil zusätzlich durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



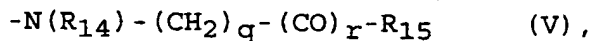
in der

R_{12} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkylgruppe oder eine terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-carbonyl-, C_{1-4} -Alkylamino-carbonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-carbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl-amino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkyl-sulfonylamino-, C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminosulfonyl-gruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

R_{13} die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R_7 annimmt, oder, sofern p eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet,

eine Gruppe der Formel



in der

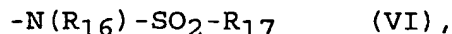
R_{14} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Heteroaryl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkyl-sulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

R_{15} die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R_7 annimmt,

eine Gruppe der Formel



in der

R_{16} ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe und

R_{17} eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

eine durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-sulfonylgruppe und eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Aminogruppe oder

eine N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-5} -alkylsulfonylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenylsulfonylamino-Gruppe, in denen der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano- oder Carboxygruppe substituiert ist,

wobei alle in den unter R_6 genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C_{1-5} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylamino-carbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonylamino-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte

- 242 -

Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylen-dioxygruppe ersetzt sein können,

und R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

zu verstehen ist,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

und das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R_1 und R_2 wie vorstehend erwähnt definiert sind und

X ein Sauerstoffatom,

R_2 eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, eine C_{5-7} -Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Phenoxycarbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C_{2-3} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R_4 keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C_{1-5} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C_{1-2} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R_4 eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

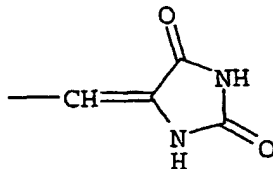
wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R_6 substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C_{1-5} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

die Gruppe der Formel



in der ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, eine Amino-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, Pyrrolidino-C₂₋₃-alkoxy-, Piperidino-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe,

eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonylgruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 des 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine terminal durch die Gruppe R, substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

R, eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH₂)₃-Gruppe durch eine -NH-CO-NH- ersetzt sein kann oder eine -(CH₂)₄-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

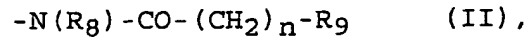
eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-aminogruppe

eine Guanidinogruppe, in der ein Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Gruppe der Formel



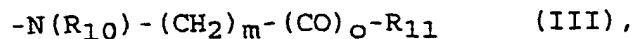
in der

R_8 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_9 eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, Benzylamino- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R_{10} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und

R₁₁ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxygruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine C₄₋₇-Cycloalkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylamino-
gruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der
Doppelbindung beteiligt ist,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe kondensiert
sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine
C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 der Pyrrolidinogruppe
durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert
sein kann,

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder
7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hy-
droxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-,
C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-
aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phe-
nyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkyl-
aminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine
Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-,

- 249 -

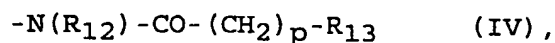
-N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet,

oder R₆ eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die terminal durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



in der

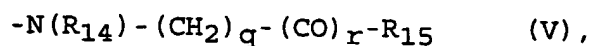
R₁₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe und

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

R₁₃ die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R₇ annimmt, oder, sofern p eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet,

- 250 -

eine Gruppe der Formel



in der

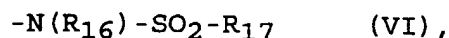
R_{14} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Heteroaryl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

R_{15} die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R_7 annimmt,

eine Gruppe der Formel



in der

R_{16} ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder $N-(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ -trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe und

R_{17} eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

eine durch eine $Di-(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ -amino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl- oder $Di-(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ -amino- C_{1-3} -alkyl-sulfonylgruppe und eine $Di-(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ -aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

wobei alle in den unter R_6 genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können, und

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

wobei unter einer vorstehend genannten Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt sein kann und wobei die 5-gliedrigen, mindestens eine Iminogruppe enthaltenen Heteroarylgruppen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sind, zu verstehen ist,

ein in den vorstehend genannten Resten jeweils an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Carboxygruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen

der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können und

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom,

R₂ eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₄-Alkoxycarbonylgruppe oder eine Phenoxycarbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C₂₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R₄ keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R₃ eine C₁₋₄-Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

R_4 eine C_{5-6} -Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexylgruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

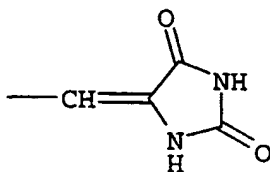
eine Phenylgruppe, eine durch C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Nitrogruppen disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

eine durch die Gruppe R_6 substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Amino- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, wobei R_6 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Nitro-, Amino- oder C_{5-6} -Cycloalkylgruppe,

eine über ein Kohlenstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein können oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt sein kann,

die Gruppe der Formel



eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-amino-carbonyl- oder C_{5-7} -Cycloalkyl-carbonylgruppe,

eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

die Methylen­gruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine unverzweigte, terminal durch die Gruppe R₇ substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

R₇ eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

wobei in einer 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH₂)₃-Gruppe durch eine -NH-CO-NH- ersetzt sein kann oder eine -(CH₂)₄-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe oder eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolylgruppe, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe,

eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe,

- 255 -

eine C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl-amino- oder C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl-N-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe,

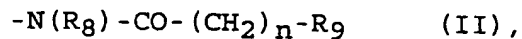
eine C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylamino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl-amino- oder

C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl-N-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-aminogruppe,

eine Guanidinogruppe, in der ein Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Gruppe der Formel



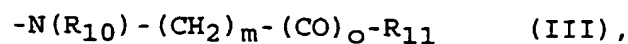
in der

R_8 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_9 eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)- oder -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R_{10} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und

R_{11} eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkoxy- oder Methoxy- C_{1-3} -alkoxygruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)- oder -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, 2,6-Dimethyl-piperidino-, 3,5-Dimethyl-piperidino- oder Azepinogruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 3 der Pyrrolidinogruppe durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,

die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert oder

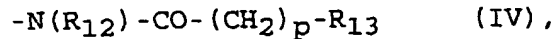
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Pyrrolidino-, Piperidino- oder Piperazinogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

bedeutet,

oder R_6 eine geradkettige C_{1-3} -Alkylgruppe, die terminal durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



in der

R_{12} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

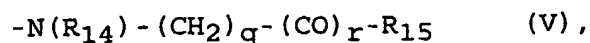
p eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_{13} eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Benzylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-benzylamino-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkoxy- C_{1-3} -alkylamino-, Di-(2-methoxy-ethyl)-amino-, Di-(ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl)-amino- oder Aminocarbonyl-methyl-N-(methyl)-amino-gruppe,

eine über ein Stickstoffatom gebundene, gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolylgruppe,

eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder eine in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Piperazino-gruppe oder, sofern n die Zahl 1 oder 2 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

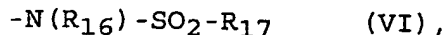
R_{14} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Furylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Furyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Pyridinyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

R_{15} eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino- oder N-(C_{1-4} -Alkyl)-benzylaminogruppe bedeuten,

oder eine Gruppe der Formel



in der

R_{16} ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethylcarbonyl-amino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-trifluormethylcarbonylaminogruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_{17} eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

wobei alle in den unter R_6 genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder F-Atom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein können und

R_5 ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei ein in den vorstehend genannten Resten jeweils an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine Acetyl- oder tert.Butoxycarbonylgruppe ersetzt sein kann und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Carboxygruppen auch in Form der tert.Butoxycarbonyl-Precursorgruppe vorliegen können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom,

R₂ eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe,

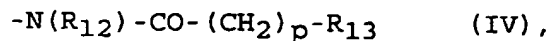
R₃ eine Phenylgruppe und

R₄ eine durch die Gruppe R₆ monosubstituierte Phenylgruppe, wobei

R₆ eine N-Methyl-imidazol-2-yl-gruppe,

eine unverzweigte C₁₋₃-Alkylgruppe, die terminal durch eine C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Piperidino- oder 2,6-Dimethyl-piperidinogruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



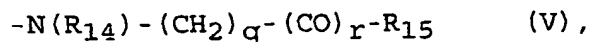
in der

R_{12} eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

p eine der Zahlen 1 oder 2 und

R_{13} eine Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe,

oder eine Gruppe der Formel



in der

R_{14} eine C_{1-3} -Alkyl-carbonyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und

R_{15} eine Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe bedeuten,

darstellen,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Folgende substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

(b) 3-Z-[(1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon,

- (c) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (d) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (e) 3-Z-[1-(4-((2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (f) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (g) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon ,
- (h) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (i) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (j) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (k) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (l) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (m) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (n) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

- 262 -

(o) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(p) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(q) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(r) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und

(s) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

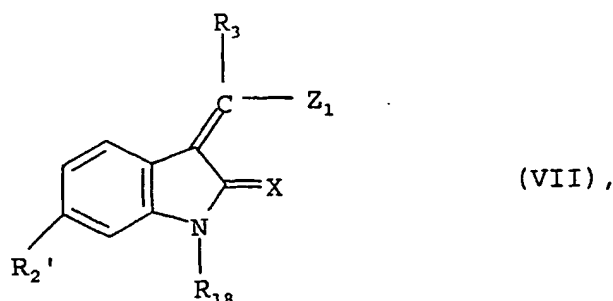
8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5

oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, R₂' die für R₂ in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt,

R₁₈ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R₂' und R₁₈ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R₂' und R₇ die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

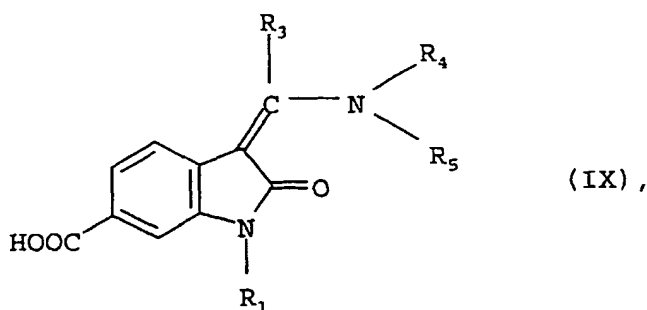


in der

R₄ und R₅, wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird, oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der

R₂ mit Ausnahme der Carboxygruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ und R₂ bis R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähige Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁, ein C₁₋₆-Alkanol, ein C₄₋₇-Cycloalkanol oder ein aromatischer Alkohol,

ein C₁₋₆-Alkanol, der im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

ein C₂₋₆-Alkanol, der im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Amino- oder Methylaminogruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminogruppe oder eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminogruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch die Gruppe

R₇ substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt, wobei

R₇ eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, Di-(C₁₋₇-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine Gruppe der Formel



in der

- 266 -

R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o die Zahl 1 und

R₁₁ eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzylamino-, C₁₋₄-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxygruppe, eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylaminogruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₄₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₄-Alkenyl- oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein können,

oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom-

oder Iodatome, durch eine Nitro-, C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidino-Gruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

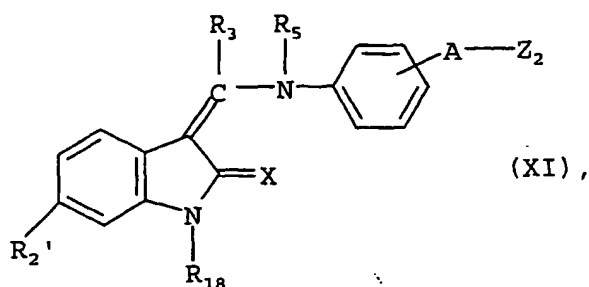
jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl- C_{1-3} -alkyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)-, -N(C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_3 , R_5 und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind,

R_2' die für R_2 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt,

R_{18} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R_2' und R_{18} auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R_2' und R_{18} die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, A eine C_{1-4} -Alkylgruppe und Z_2 eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_7 , die vorstehend für R , genannten Bedeutungen besitzt, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkyleniminogruppe enthält, in der eine Methylen-Gruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mittels Umsetzung mit einer entsprechenden Amidinogruppe

- 270 -

übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern..... Application No

PCT/EP 00/09867

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/34 C07D401/12 C07D403/12 C07D405/12 A61K31/404

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ;FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY () 1 April 1999 (1999-04-01) page 115 -page 117; claim 1 | 1-3,6-10 |
| Y | page 115 -page 117; claim 1 Seite 18, Tabelle 1, Beispiel 27 page 125; claims 17-19 --- | 1-10 |
| Y | US 5 886 020 A (TANG PENG CHO ET AL) 23 March 1999 (1999-03-23) column 4, line 13 - line 65 column 13, line 11 -column 15, line 8 --- | 1-10 |
| A | DE 198 15 020 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 7 October 1999 (1999-10-07) the whole document --- -/-- | 1-10 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 2001

Date of mailing of the international search report

05. 02. 01.

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern..... Application No
PCT/EP 00/09867

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| P,X | WO 99 52869 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 21 October 1999 (1999-10-21) page 78 -page 91; claims 1-4 page 92 -page 95; claims 7-11 --- | 1-10 |
| P,X | WO 99 62882 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 9 December 1999 (1999-12-09) page 90 -page 96; claims 1,2 page 101 -page 104; claims 9-13 --- | 1-3,6-10 |
| P,X | WO 00 56710 A (GLAXO GROUP LTD ;MCNUTT ROBERT WALTON JR (US); GLENNON KIMBERLEY C) 28 September 2000 (2000-09-28) page 142 -page 145; claim 1 ----- | 1-3,6-10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ EP 00/09867

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1,2,6-10 (all partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See supplemental sheet additionnal matter PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ADDITIONAL MATTER PCT/EP00/09867

Continuation of box I.2

Claims Nos. 1,2, 6-10 (all in part)

Claims Nos. 1 and 2 relate to compounds which are defined *inter alia* by means of functional expressions such as « prodrug radical » or « an *in vivo* cleavable radical » (cf. Definitions of radical R1 and the definition of a -COOH or NW hydrogen atom which is cited and extended at the end of Claims Nos. 1 & 2).

The use of the above-mentioned expressions in the given context can only be understood as a lack of clarity in the sense of Article 6 PCT. Since these expressions fail to provide sufficiently clear information on the structure of said radicals, it is impossible to determine the real scope of Claims Nos. 1 & 2 and compare said claimed compounds with prior art.

The lack of clarity is such that a complete and meaningful search is impossible. For this reason, the search was restricted to the compounds of Claim No. 1 wherein :

(i) R1 = a hydrogen atom or a C1-4-alkoxycarbonyl or C2-4-alkanoyl group (cf. Page 2 lines 14-15 of the description), (ii) the « *in vivo* cleavable radical » of a nitrogen atom corresponds to one of the radicals mentioned in the description on page 14, line 19 – page 15, line 11, and (iii) the carboxy group, whereby the hydrogen thereof is substituted by an « *in vivo* cleavable radical », corresponds to a tertiary butoxycarbonyl group (cf definition according to Claim No. 3), i.e. the search report can be considered complete with respect to compounds of Claims Nos. 3-5.

The applicant is reminded that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/09867

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| WO 9915500 A | 01-04-1999 | AU 9740798 A BR 9812048 A EP 1009738 A | 12-04-1999 26-09-2000 21-06-2000 |
| US 5886020 A | 23-03-1999 | US 5880141 A AU 706597 B AU 6044196 A BR 9606410 A CA 2192797 A DE 29623744 U EP 0769947 A EP 0934931 A HU 9701694 A JP 2000026412 A JP 10504323 T NO 965377 A NZ 310109 A WO 9640116 A US 5792783 A US 5883116 A US 5834504 A US 5883113 A | 09-03-1999 17-06-1999 30-12-1996 30-12-1997 19-12-1996 30-09-1999 02-05-1997 11-08-1999 28-06-1999 25-01-2000 28-04-1998 12-02-1997 28-01-1999 19-12-1996 11-08-1998 16-03-1999 10-11-1998 16-03-1999 |
| DE 19815020 A | 07-10-1999 | AU 3703499 A WO 9951590 A US 6043254 A | 25-10-1999 14-10-1999 28-03-2000 |
| WO 9952869 A | 21-10-1999 | DE 19816624 A AU 3814999 A NO 20005151 A | 21-10-1999 01-11-1999 13-10-2000 |
| WO 9962882 A | 09-12-1999 | DE 19824922 A AU 4370799 A | 09-12-1999 20-12-1999 |
| WO 0056710 A | 28-09-2000 | NONE | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09867

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/34 C07D401/12 C07D403/12 C07D405/12 A61K31/404

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ; FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY () 1. April 1999 (1999-04-01) Seite 115 -Seite 117; Anspruch 1 | 1-3,6-10 |
| Y | Seite 115 -Seite 117; Anspruch 1 Seite 18, Tabelle 1, Beispiel 27 Seite 125; Ansprüche 17-19 | 1-10 |
| Y | US 5 886 020 A (TANG PENG CHO ET AL) 23. März 1999 (1999-03-23) Spalte 4, Zeile 13 - Zeile 65 Spalte 13, Zeile 11 -Spalte 15, Zeile 8 | 1-10 |
| A | DE 198 15 020 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 7. Oktober 1999 (1999-10-07) das ganze Dokument | 1-10 |
| | --- -/-- | |

| | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen | <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie |
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> | <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist</p> <p>*G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> |
| <p>Datum des Abschlusses der internationalen Recherche</p> <p style="text-align: center; font-weight: bold;">17. Januar 2001</p> | <p>Absenddatum des internationalen Recherchenberichts</p> <p style="text-align: center; font-weight: bold;">05. 02. 01</p> |
| <p>Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde</p> <p style="text-align: center;">Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016</p> | <p>Bevollmächtigter Bediensteter</p> <p style="text-align: center; font-weight: bold;">Fink, D</p> |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter
ales Aktenzeichen
PCT/EP 00/09867

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| P,X | WO 99 52869 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 21. Oktober 1999 (1999-10-21) Seite 78 -Seite 91; Ansprüche 1-4 Seite 92 -Seite 95; Ansprüche 7-11 ---- | 1-10 |
| P,X | WO 99 62882 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) Seite 90 -Seite 96; Ansprüche 1,2 Seite 101 -Seite 104; Ansprüche 9-13 ---- | 1-3,6-10 |
| P,X | WO 00 56710 A (GLAXO GROUP LTD ;MCNUTT ROBERT WALTON JR (US); GLENNON KIMBERLEY C) 28. September 2000 (2000-09-28) Seite 142 -Seite 145; Anspruch 1 ----- | 1-3,6-10 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/09867

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1, 2, 6-10 (alle teilweise)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1, 2, 6-10 (alle teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 1 und 2 beziehen sich auf Verbindungen, die (u.a.)

mittels der funktionalen Ausdrücke "Prodrugrest" bzw. "ein(en) in-vivo abspaltbaren Rest" definiert werden (vgl. die Definitionen des Restes R1 und die am Ende der Ansprüche 1 und 2 aufgeführte, erweiterte Definition eines -COOH bzw. -NH- Wasserstoffatoms).

Die Verwendung dieser Ausdrücke muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT aufgefasst werden.

Da diese Ausdrücke keine (hinreichend) klaren Aussagen bezüglich der Struktur der besagten Reste machen, ist es nicht möglich, den tatsächlichen Umfang der vorliegenden Ansprüche 1 und 2 zu bestimmen und somit die hier beanspruchten Verbindungen mit denjenigen des Standes der Technik zu vergleichen.

Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich ist. Daher wurde die Recherche auf diejenigen Verbindungen des Anspruches 1 beschränkt, worin

(i) R1 für ein Wasserstoffatom oder für eine C1-4-Alkoxycarbonyl- oder C2-4-Alkanoylgruppe steht (vgl. die Seite 2, Zeilen 14-15 der vorliegenden Beschreibung),

(ii) der "in-vivo abspaltbare Rest" eines Stickstoffatoms einem der auf Seite 14, Zeile 19 - Seite 15, Zeile 11 der Beschreibung erwähnten Reste entspricht, und

(iii) die Carboxygruppe deren Wasserstoff durch einen "in-vivo abspaltbaren Rest" ersetzt ist, einer tert.Butoxycarbonylgruppe entspricht (vgl., die Definition gemäss vorliegendem Anspruch 3).

D.h., der vorliegende Recherchenbericht kann als vollständig im Hinblick auf die Verbindungen der vorliegenden Ansprüche 3-5 angesehen werden.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09867

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|--|--|
| WO 9915500 A | 01-04-1999 | AU 9740798 A BR 9812048 A EP 1009738 A | 12-04-1999 26-09-2000 21-06-2000 |
| US 5886020 A | 23-03-1999 | US 5880141 A AU 706597 B AU 6044196 A BR 9606410 A CA 2192797 A DE 29623744 U EP 0769947 A EP 0934931 A HU 9701694 A JP 2000026412 A JP 10504323 T NO 965377 A NZ 310109 A WO 9640116 A US 5792783 A US 5883116 A US 5834504 A US 5883113 A | 09-03-1999 17-06-1999 30-12-1996 30-12-1997 19-12-1996 30-09-1999 02-05-1997 11-08-1999 28-06-1999 25-01-2000 28-04-1998 12-02-1997 28-01-1999 19-12-1996 11-08-1998 16-03-1999 10-11-1998 16-03-1999 |
| DE 19815020 A | 07-10-1999 | AU 3703499 A WO 9951590 A US 6043254 A | 25-10-1999 14-10-1999 28-03-2000 |
| WO 9952869 A | 21-10-1999 | DE 19816624 A AU 3814999 A NO 20005151 A | 21-10-1999 01-11-1999 13-10-2000 |
| WO 9962882 A | 09-12-1999 | DE 19824922 A AU 4370799 A | 09-12-1999 20-12-1999 |
| WO 0056710 A | 28-09-2000 | KEINE | |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.